

Screening auf Posttraumatische Belastungsstörung bei Patienten nach Sepsis

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Hristina Kisyova

geboren am 05.12.1994 in Stara Zagora, Bulgarien

Gutachter:

- 1. PD Dr. Jenny Rosendahl, Jena**
- 2. Prof. Dr. André Scherag, Jena**
- 3. Prof. Dr. Christine Knaevelsrud, Berlin**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.07.2020

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 5 |
| 1. Zusammenfassung | 7 |
| 2. Einleitung..... | 9 |
| 2.1. Hintergrund..... | 9 |
| 2.1.1. Die Sepsis und ihre Folgen | 9 |
| 2.1.2. Die posttraumatische Belastungsstörung - Epidemiologie und Verlauf..... | 10 |
| 2.1.3. Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTBS | 11 |
| 2.1.4. Komorbide Erkrankungen und Begleiterscheinungen..... | 12 |
| 2.1.5. PTBS bei Angehörigen | 12 |
| 2.1.6. Neue Erkenntnisse über die Ätiologie der PTBS..... | 12 |
| 2.1.7. Diagnostik der PTBS | 13 |
| 2.2. Zielsetzungen | 15 |
| 3. Methoden | 17 |
| 3.1. Studiendesign und Rahmen der Studie | 17 |
| 3.2. Die Mitteldeutsche Sepsiskohorte | 17 |
| 3.3. Studienteilnehmer und Studiengröße..... | 18 |
| 3.4. Variablen und Datenerfassung..... | 19 |
| 3.5. Messmethoden | 21 |
| 3.5.1. Klinisches Interview zur PTBS-Diagnostik..... | 21 |
| 3.5.2. Fragebögen zur Erfassung der PTBS-Symptomschwere..... | 22 |
| 3.5.3. Erfassung potentiell traumatischer Ereignisse | 23 |
| 3.5.4. Weitere Messinstrumente | 23 |
| 3.6. Statistische Analysen | 25 |
| 4. Ergebnisse..... | 27 |
| 4.1. Teilnehmer | 27 |
| 4.2. Deskriptive Daten | 29 |
| 4.3. Reliabilität der Screening-Instrumente für PTBS..... | 31 |
| 4.4. Validität der Screening-Instrumente für PTBS..... | 32 |
| 4.5. Risikofaktoren für die Entwicklung der PTBS | 38 |
| 4.6. Begleiterscheinungen..... | 39 |
| 5. Diskussion..... | 43 |

| | |
|---|----|
| 5.1. Hauptergebnisse..... | 43 |
| 5.2. Einschränkungen..... | 43 |
| 5.3. Übertragbarkeit | 44 |
| 5.4. Interpretation..... | 45 |
| 5.4.1. Primäres Studienziel - Reliabilität und Validität der Screening-Instrumente..... | 45 |
| 5.4.2. Vergleich der Ergebnisse mit denen aus Referenzstudien..... | 47 |
| 5.4.3. Sekundäre Studienziele..... | 48 |
| 5.4.4. Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Stand der Forschung..... | 51 |
| 5.5. Fazit | 55 |
| 6. Literatur- und Quellenverzeichnis | 56 |
| Anhang A..... | 61 |
| A1: Ehrenwörtliche Erklärung..... | 61 |
| A2: Danksagung | 62 |
| A3: Ethikvotum..... | 63 |
| Anhang B: Unterlagen zum Interview | 65 |
| B1: Einwilligungserklärung..... | 65 |
| B2: PTSS-14 | 66 |
| B3: PCL-5 | 67 |
| B4: LEC-5..... | 68 |
| B5: Zusammenfassung CAPS-5 | 69 |
| B6: Ein Item im CAPS-5 | 71 |
| Anhang C: Zusätzliche Materialien | 72 |

Abkürzungsverzeichnis

APA- American Psychiatric Association

ADL- Activities of Daily Living, Aktivitäten des täglichen Lebens

AUC- Area Under the Curve, Fläche unter der Kurve

BSI-18- Kurzform des Brief Symptom Inventory mit 18 Items

CAPS-5- Clinician- Administered PTSD Scale for DSM-5

CPR- cardiopulmonary resuscitation, kardiopulmonale Reanimation

DRKS- Deutsches Register Klinischer Studien

DSM- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen

EQ-5D-3L- Messinstrument für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (quality of life), entwickelt durch die EuroQol Group

FU- Follow-Up

GSI- Global Severity Index

HADS- Hospital Anxiety and Depression Scale

iADL- Instrumental Activities of Daily Living, erweiterte Aktivitäten des täglichen Lebens

ICD- Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

IES- Impact of Event Scale

IPAT- Intensive Care Psychological Assessment Tool

IQR- Interquartilsabstand, zwischen 25. und 75. Quartil

ITS- Intensivstation

LR- Likelihood Ratio

Mdn- Median

MSC- Mid- German Sepsis Cohort, Mitteldeutsche Sepsis Kohorte

M- Mittelwert

NPV- negativer prädiktiver Wert

PCL5- PTSD Checklist for DSM-5

PDS- Posttraumatic Diagnostic Scale

PICS- Post intensive care syndrome

PICS-F- Post intensive care syndrome- Family

PTBS- Posttraumatische Belastungsstörung

PPV- positiver prädiktiver Wert

PTSD- Posttraumatic stress disorder

PTSS 10/14- Posttraumatic Stress Scale, Posttraumatische Stressskala mit 10/14 Items

RCT- Randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie

ROC- Receiver Operating Characteristic

SD- standard deviation, Standardabweichung

SOFA-Score- Sequential (Sepsis- related) Organ Failure Assessment

Tab.- Tabelle

UKJ- Universitätsklinikum Jena

VAS- visuelle Analogskala

WHA- World Health Assembly, Weltgesundheitsversammlung

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Das häufige Auftreten einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) nach lebensbedrohlichen Erkrankungen wie Sepsis oder septischem Schock und der meist chronische Verlauf dieser psychischen Erkrankung lässt ein regelmäßiges Screening auf potentielle Symptome sinnvoll erscheinen. Hierfür sind effiziente, präzise Screening-Instrumente Voraussetzung, damit die Patienten nach der Entlassung aus dem Akutkrankenhaus mit geringem Aufwand auf eine diesbezügliche psychische Belastung kontrolliert werden können. Im Rahmen einer effizienten Früherkennung sollten zudem Patienten mit einem erhöhten PTBS-Risiko identifiziert werden. Schließlich sind für die weitere Diagnostik und Therapie mögliche Begleiterscheinungen zu berücksichtigen, die mit einer PTBS einhergehen.

Zielsetzung: Primäres Studienziel war die Validierung verschiedener Screening-Fragebögen zur Diagnostik der posttraumatischen Belastungsstörung nach DSM-5-Kriterien bei Patienten nach intensivmedizinischer Behandlung einer Sepsis bzw. eines septischen Schocks. Sekundäre Studienziele waren die Untersuchung ausgewählter Risikofaktoren für die Entwicklung der PTBS sowie häufiger Begleiterscheinungen bei PTBS.

Methodik: Im Rahmen der prospektiven Patientenkohortenstudie Mitteldeutsche Sepsiskohorte (MSC) wurde für diese Arbeit eine monozentrische, querschnittliche Zusatzstudie durchgeführt. Es wurden Patienten eingeschlossen, die auf der Intensivstation (ITS) im Universitätsklinikum Jena aufgrund einer Sepsis bzw. eines septischen Schocks behandelt wurden und an einer Kontrolluntersuchung (Follow-Up) der MSC-Studie zwischen März und Dezember 2017 teilnahmen. Für diese Zusatzstudie wurde ein telefonisches Interview durchgeführt. Dabei wurde das strukturierte klinische Interview für die Diagnostik der PTBS nach DSM-5 (CAPS-5) als Goldstandard eingesetzt und drei häufig zum PTBS-Screening eingesetzte Fragebögen - PTSS-10, PTSS-14 und PCL-5, vorgelegt. Die Reliabilität und Validität dieser Fragebögen wurden ermittelt. Die optimalen Cut-off-Werte wurden durch ROC-Analysen bestimmt. Daten aus der MSC-Studie wurden extrahiert, um die Beschreibung der Patientenpopulation, die Untersuchung von Risikofaktoren und Begleiterscheinungen der PTBS zu ermöglichen.

Ergebnisse: Es wurden 83 Patienten im Mittel vier Monate (Mdn, IQR [3,6]) nach ITS-Entlassung untersucht: 60,2% Männer im mittleren Alter von 64 Jahren (Mdn, IQR [56,71]). Die mittlere ITS-Liegedauer war 10 Tage (Mdn, IQR [4,19]), zwei Drittel der Patienten wurden künstlich beatmet. Die Prävalenz der PTBS lag in der Stichprobe bei 12,1%. Weitere 7,3% der Patienten zeigten eine subklinische Symptomatik. Alle drei Fragebögen wiesen eine sehr gute interne Konsistenz und eine gute Kriteriumsvalidität auf. Unter Verwendung der empfohlenen Cut-off-Werte erzielte die PTSS-14 (Cut-off 40) die beste diagnostische Validität mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 92%. Als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTBS konnten eine psychische Vorerkrankung (korrigiertes $R^2=18,4\%$) sowie ein junges Alter des Patienten (korrigiertes $R^2=4\%$) ermittelt werden. Das Geschlecht hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der PTBS, ebenso wie die Dauer der ITS-Behandlung, der maximale SOFA-Score als Surrogatparameter für die Schwere der Sepsis und das Vorliegen eines Deliriums während der intensivmedizinischen Behandlung. Es konnte ferner ein starker Zusammenhang zwischen PTBS-Symptomschwere nach CAPS-5 und psychischen Begleiterscheinungen (Ängstlichkeit, Depressivität, Somatisierung) belegt werden.

Diskussion: In dieser Studie wurde eine repräsentative Stichprobe von deutschen Sepsispatienten nach einer intensivmedizinischen Behandlung befragt. Die ermittelte PTBS-Prävalenz von 12% ist vergleichbar mit einer Reihe anderer Studien, in denen die Prävalenz zwischen 7% und 25% lag. Eine Stärke dieser Arbeit ist die gleichzeitige Untersuchung von drei in der Forschung häufig eingesetzten PTBS-Screening-Instrumente und deren Validierung am Goldstandard eines diagnostischen Interviews. Aufgrund der relativ kleinen Stichprobe müssen die Ergebnisse jedoch vorsichtig interpretiert und weitere Studien zur Verifizierung der Befunde durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen: Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wird die Nutzung der PTSS-14 im klinischen Screening auf PTBS nach Sepsis empfohlen. Besondere Aufmerksamkeit sollten Patienten mit vorbestehenden psychischen Erkrankungen bekommen. Das Auftreten weiterer Symptome psychischer Belastung bei Patienten mit PTBS sollte in der Diagnostik und Therapie berücksichtigt werden.

2. Einleitung

2.1. Hintergrund

2.1.1. Die Sepsis und ihre Folgen

Die Sepsis bzw. der septische Schock ist eine lebensbedrohliche Komplikation von Infektionserkrankungen, die mit schweren Organdysfunktionen bis zum Organversagen einhergeht (Singer et al. 2016). Die Prävalenz dieser Erkrankungen liegt auf deutschen Intensivstationen bei mehr als 10% (Werdan et al. 2016). Die Inzidenz der Sepsis steigt kontinuierlich seit Jahren, wie eine bundesweite Statistik von 2007-2013 zeigt (Fleischmann et al. 2016). Als mögliche Ursachen dafür werden der demografische Wandel mit einem größeren Anteil älterer und multimorbider Patienten und die Nutzung von invasiven medizinischen Behandlungsmethoden sowie von immunmodulierenden Medikamenten aufgeführt. Die Mortalität zeigt im Gegensatz dazu dank Früherkennung und zeitigerer und besserer Behandlung eine leichte rückläufige Tendenz (Fleischmann et al. 2016), aber sie ist weiterhin mit bis zu 60.5% besonders beim septischen Schock extrem hoch (Werdan et al. 2016). Die steigende Inzidenz und sinkende Mortalität bedeuten, dass sich Mediziner verstärkt mit Langzeitfolgen der Sepsis auseinandersetzen müssen. Patienten, die die Behandlung auf der Intensivstation (ITS) überleben, bleiben nach der Entlassung auch längerfristig stark beeinträchtigt - zum einen körperlich aufgrund der vielfach bestehenden Organdysfunktionen, zum anderen psychisch durch die traumatischen Erfahrungen im Zusammenhang mit der lebensbedrohlichen Erkrankung und der intensivmedizinischen Behandlung. Die körperlichen, psychischen und kognitiven Folgen der ITS-Behandlung werden unter dem Begriff „Post intensive care syndrome“ (PICS) zusammengefasst (siehe Abbildung 1) (Needham et al. 2012).

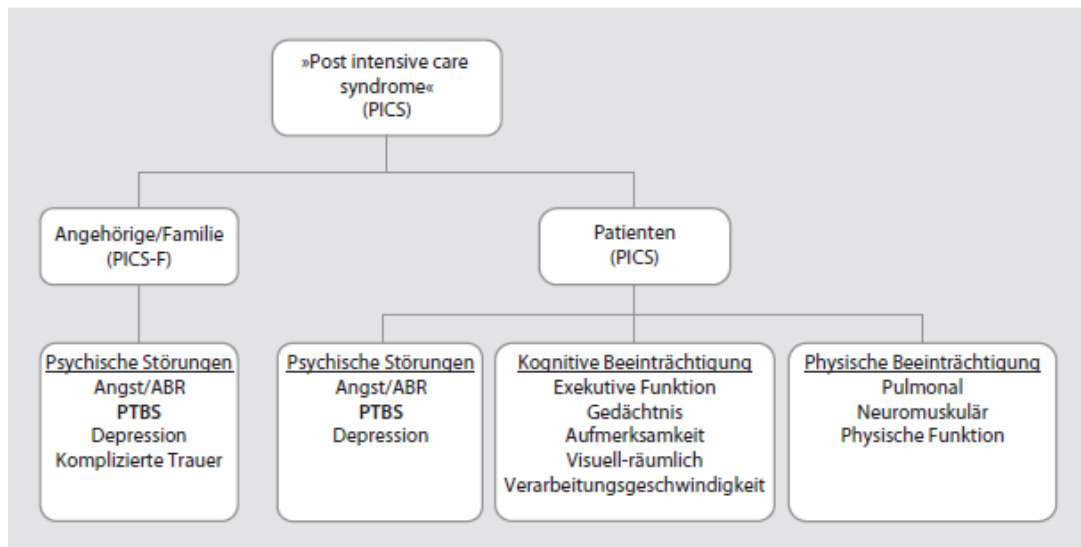


Abbildung 1: Post intensive care syndrome (PICS). Quelle: Rosendahl und Meyer 2016.

2.1.2. Die posttraumatische Belastungsstörung - Epidemiologie und Verlauf

Als eine psychische Folge intensivmedizinischer Behandlung wird im PICS neben der akuten Belastungsstörung die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) aufgeführt, eine Trauma-assoziierte psychische Störung, verbunden mit Wiedererleben des traumatischen Ereignisses, Vermeidungsverhalten und vegetativer Übererregung. Während die akute Belastungsstörung üblicherweise mit dem Erleben der belastenden Situation einsetzt und Stunden bis Tage, in seltenen Fällen Wochen dauert, stellt die PTBS eine länger als einen Monat anhaltende psychische Störung dar, die nicht unbedingt unmittelbar nach dem traumatischen Ereignis beginnt, sondern Monate oder Jahre danach auftreten kann. Zur Prävalenz der PTBS nach ITS-Behandlung liegt mittlerweile eine Vielzahl von Studien vor. In einer aktuellen Metaanalyse wird die Prävalenz der PTBS auf ca. 25% ein bis sechs Monate nach der ITS-Entlassung und etwa 17% sieben bis 12 Monate nach Entlassung geschätzt (Parker et al. 2015). In Studien mit Sepsispatienten schwankt die Prävalenz stark und reicht bis zu 69% (Rosendahl et al. 2013, Rosendahl und Meyer 2016).

Eine prospektive Beobachtungsstudie von 2015 untersuchte den Verlauf der akuten Belastungsreaktion und der posttraumatischen Belastungsstörung nach ITS-Behandlung und verglich zwei Gruppen von Patienten - mit und ohne Sepsis. Dabei wurde Sepsis als ein Risikofaktor für die Entstehung von PTBS identifiziert. Für die Diagnosestellung wurde einen, drei und sechs Monate nach der Entlassung ein

standardisiertes klinisches Interview durchgeführt. Patienten mit Sepsis wiesen beim 3-Monats-Follow-Up eine PTBS-Prävalenz von 18% und beim 6-Monats-Follow-Up eine Prävalenz von 23% auf. In der Studie zeigten sich vier mögliche Verlaufsformen der PTBS: Patienten, bei denen zu keinem Zeitpunkt auffällige PTBS-Symptomwerte vorlagen („resilient“, 64,4%), Patienten mit Genesungsverlauf („recovered“, 13,3%), Patienten mit persistenter Belastung zu allen drei Messzeitpunkten („persistent“, 4,4%) und Patienten mit einer protrahierten Belastungsstörung, d.h. einer voll ausgeprägten PTBS erst beim letzten Follow-Up („protracted“, 17,8%) (Wintermann et al. 2015).

2.1.3. Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTBS

In der oben erwähnten Metaanalyse von 2015 wurden außer der Prävalenz auch Risikofaktoren für die Entwicklung der PTBS untersucht (Parker et al. 2015). Für Alter, Geschlecht, Dauer der ITS-Behandlung, Schwere der Erkrankung und Delirium konnte kein konsistenter Zusammenhang nachgewiesen werden. Dagegen fand sich ein signifikanter Einfluss von psychischen Erkrankungen vor und nach der intensivmedizinischen Behandlung, Benzodiazepingabe und traumatischen Erinnerungen an die Zeit der ITS-Behandlung auf die Entstehung einer PTBS. Einschränkend ist hierbei, dass diese Variablen nicht in allen Studien untersucht wurden. Zudem wurden in den 40 eingeschlossenen Studien unterschiedliche Studiendesigns und verschiedene Messinstrumente (bis auf zwei Studien immer Selbstbeurteilungsinstrumente, meistens die Impact of Event Scale (IES) (Horowitz et al. 1979) verwendet. Schließlich umfassten die berücksichtigten Studien unterschiedliche Krankheitsbilder mit intensivmedizinischer Behandlung und waren entsprechend nicht auf Sepsis beschränkt. Bereits 2008 wurde die Prävalenz der PTBS nach ITS-Behandlung und Risikofaktoren für ihre Entwicklung in einer systemischen Übersichtsarbeit mit 15 eingeschlossenen Studien untersucht. Hierbei fand sich ein Zusammenhang mit weiblichem Geschlecht und jungem Alter, der sich allerdings nicht als signifikant erwies (Davydow et al. 2008). Über die in diese Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien hinaus konnte in anderen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung der PTBS und den folgenden Variablen gefunden werden: weibliches Geschlecht (Samuelson et al. 2007, Jaenichen et al. 2012, Rovatti et al. 2012), traumatische Erinnerungen an die Zeit auf der ITS (Jones et al. 2007, Kiekkas et al. 2010, Wintermann et al. 2015, Wintermann et al. 2017) sowie Dauer der Sepsis und deren Behandlung (Bienvenu et al. 2013).

2.1.4. Komorbide Erkrankungen und Begleitscheinungen

Die PTBS ist eine psychische Erkrankung, die die Patienten stark im Alltag beeinträchtigt und oft mit weiteren psychischen Auffälligkeiten einhergeht. Aktuelle Studien weisen auf die Rolle der PTBS in der Entstehung von Depression und Fatigue nach ITS-Behandlung hin (Jaenichen et al. 2012, Wintermann et al. 2018a, Wintermann et al. 2018b). Sowohl die PTBS als auch die ITS-Behandlung an sich sind mit Angststörungen, Depressionen, chronischen Schmerzen und substanzbezogenen Störungen assoziiert (Liedl und Knaevelsrud 2008, Kapfhammer 2016, Gawlytta et al. 2017b). Der Einfluss der PTBS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in vielen Studien untersucht und ein negativer Effekt konsistent nachgewiesen (Stoll et al. 2000, Sukantarat et al. 2007, Davydow et al. 2008, Myhren et al. 2010, Parker et al. 2015).

2.1.5. PTBS bei Angehörigen

Die PTBS beeinträchtigt nicht nur den Patienten selbst, sondern auch dessen Familie. Es wurde nachgewiesen, dass die psychische Belastung eines Patienten mit der psychischen und körperlichen Gesundheit seines Lebenspartners zusammenhängt (Rosendahl et al. 2013). Außerdem ist auch die Familie des Patienten diesem traumatischen Erlebnis als Zeuge der lebensbedrohlichen Situation ausgesetzt und ein Familienangehöriger kann in der Folge ebenso eine posttraumatische Belastungsstörung oder eine andere Form der psychischen Belastung entwickeln (Jaenichen et al. 2012, Needham et al. 2012). In diesem Sinne wurde zusammen mit dem Begriff „Postintensive Care Syndrome“, der oben schon genannt wurde, der Begriff „Postintensive Care Syndrome-Family“ (PICS-F) entwickelt (Abb.1) (Needham et al. 2012).

2.1.6. Neue Erkenntnisse über die Ätiologie der PTBS

Die posttraumatische Belastungsstörung wurde erst 1980 als eine psychiatrische Erkrankung von der American Psychiatric Association (APA) in das DSM-III eingeführt. Anfangs wurde sie den Angststörungen zugeordnet, allerdings konnte belegt werden, dass die Angst nur eine der möglichen emotionalen Reaktionen (Scham, Ärger usw.) im Rahmen dieser Erkrankung ist und die Zuordnung zu dieser Gruppe nicht begründen konnte (Resick und Miller 2009). Experimentelle, präklinische Studien, die den Einfluss von Stress und Trauma auf den Organismus untersuchten, konnten

Veränderungen im neuroendokrinen, gastrointestinalen, kardiovaskulären und Immunsystem nachweisen. Neurobiologische Prozesse führen zu der typischen Fight-or-Flight-Reaktion, die in der Stresssituation lebensrettend sein kann. Durch eine neurobiologische Adaptation (schnelle Erinnerung an Umstände und Reaktionen) können ähnliche Situationen in der Zukunft besser bewältigt oder vermieden werden. Bei einer Fehlregulation, bei der diese Prozesse nicht zurückreguliert werden, kann sich eine PTBS-Symptomatik entwickeln. Diese kann Angst, Vermeidung („Flight“-Reaktion) und/oder Aggressivität („Fight“-Reaktion) beinhalten. Das Persistieren der physiologischen Veränderungen nach der lebensbedrohlichen Situation und die starke Reaktivierung bei Konfrontationen mit dem Ereignis können zur Erklärung der vegetativen Symptomatik und der Komorbiditäten beitragen (Tye et al. 2015).

2.1.7. Diagnostik der PTBS

Im DSM-5 wird die posttraumatische Belastungsstörung angesichts der aktuellen Erkenntnisse in einem neuen Kapitel “Trauma- und Stressor- assoziierte Erkrankungen” aufgeführt. Das Erleben eines traumatischen Ereignisses, wie z.B. eine lebensbedrohliche Situation, eine ernsthafte Verletzung, sexuelle Gewalt o.ä. ist dabei die Voraussetzung für die Diagnosestellung (Kriterium A), wobei alle Symptome damit zusammenhängen müssen. Im DSM-5 wird dieses Kriterium präziser definiert als in den Vorversionen des DSM. Die drei Expositionstypen wurden im DSM-5 beibehalten, aber genauer definiert: 1) direkte Exposition als Opfer bzw. 2) als Zeuge oder 3) indirekte Exposition über die Mitteilung, dass ein Verwandter oder enger Freund betroffen ist. Zudem wird im DSM-5 erstmals die wiederholte berufliche Exposition mit Details traumatischer Ereignisse (z.B. als Polizist, Rettungsassistent usw.) als Stressor anerkannt. Dagegen wurde die subjektive Reaktion auf das traumatische Ereignis mit Furcht, Hilflosigkeit oder Entsetzen als Teil des Kriteriums A aus dem DSM entfernt. Darüber hinaus erfolgte eine Hinzufügung von drei neuen Symptomen und einer Symptomklasse (Friedman et al. 2011). Damit sind nun insgesamt vier Symptomklassen und 20 Symptome für die Diagnosestellung zu berücksichtigen. Die Umformulierungen und die Einführung der neuen Symptome sind Folge der Forschungsergebnisse der letzten Jahre, die die unterschiedlichen Reaktionen auf ein Trauma belegt haben (Tye et al. 2015, Pai et al. 2017). Folgende Symptomklassen werden aktuell im DSM-5 aufgeführt: Wiedererleben (Kriterium B), Vermeidung (Kriterium C), negative Veränderungen der Kognition und Stimmung (Kriterium D) sowie erhöhtes

Erregungsniveau (Kriterium E). Die Symptomklasse Vermeidung ist neu und wurde aus zwei schon in der Vorversion des DSM enthaltenen Symptomen gebildet. Im DSM-IV waren Symptome wie Vermeidung und emotionale Taubheit in Kriterium C enthalten. Die bereits erwähnten drei neuen Symptome sind Schuldzuweisung und anhaltende negative Gefühle (zum Kriterium D) und Selbstgefährdung (zum Kriterium E). Letzteres ist eher bei einer schweren posttraumatischen Belastungsstörung ausgeprägt. Das Zeitkriterium, d.h. die Dauer der Symptomatik von mindestens einem Monat, wurde beibehalten (Kriterium F). Eine Trennung von akutem und chronischem Verlauf der PTBS existiert im DSM-5 im Vergleich zu den älteren Versionen nicht mehr. Im DSM-IV wurde eine neue Form der PTBS definiert – die PTBS mit verzögertem Beginn, wobei die Symptomatik mindestens sechs Monate nach dem traumatischen Ereignis beginnt. Diese Definition wurde im DSM-5 zu einer PTBS mit verzögerter Expression verändert, weil die Patienten vor diesem Zeitpunkt Symptome der PTBS haben können, aber nicht alle Kriterien für die Diagnosestellung erfüllen (Friedman et al. 2011). Seit der Einführung des DSM-IV gibt es noch ein weiteres Kriterium: eine klinisch bedeutsame Beeinträchtigung im Alltag durch die PTBS-Symptomatik (Kriterium F bzw. G). Ergänzend ist zu erwähnen, dass zusätzlich eine neue Form der PTBS im DSM-5 definiert wurde, die PTBS mit dissoziativen Symptomen (Kriterium I). Zudem wurden unterschiedliche Diagnosekriterien für Kinder unter 6 Jahren eingeführt (Wittchen et al. 1991, Saß et al. 1996, Friedman et al. 2011, American Psychiatric Association 2013, Pai et al. 2017).

Der Goldstandard für die Diagnosestellung der PTBS ist das strukturierte klinische Interview. Das aktuell zur Diagnostik nach DSM-5 verwendete Interview ist die Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5) (Weathers et al. 2013b), die auch ins Deutsche übersetzt wurde (Cwik und Woud 2015). Dieses Interview beinhaltet die Abklärung aller Symptome der PTBS nach Klassen entsprechend der DSM-5-Kriterien. Mit diesem Interview kann nicht nur die Erfüllung der diagnostischen Kriterien entsprechend DSM-5 überprüft, sondern auch die Schwere der Symptomatik ermittelt werden. Allerdings ist der Zeitaufwand für die Durchführung vergleichsweise hoch und daher kann das CAPS-5 nicht für ein Screening eingesetzt werden. Daher hat sich die Verwendung von validierten Fragebögen als ökonomischere Variante etabliert.

Zur Diagnostik der PTBS liegen verschiedene Fragebögen vor. Wenige davon wurden aber für die neuen diagnostischen Kriterien der PTBS nach dem Diagnostischen

und Statistischen Manual psychischer Störungen, 5. Auflage (DSM-5) validiert. Lediglich die PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5) wurde von der American Psychiatric Association (APA) zusammen mit dem DSM-5 entwickelt (Weathers et al. 2013a). In den letzten Jahren wurde die diagnostische Aussagekraft der PCL-5 in verschiedenen Studien geprüft (Bovin et al. 2016, Kruger-Gottschalk et al. 2017, Ibrahim et al. 2018). Eine große Studie von 2017 untersuchte die deutsche Version der PCL-5 und den empfohlenen Cut-off-Wert von 33 und kam dabei zu einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 68% (Kruger-Gottschalk et al. 2017). Allerdings wurde die PCL-5 noch nicht in Studien mit Intensivpatienten validiert.

Eines der ökonomischsten Screening-Instrumente auf PTBS, die Posttraumatische Stress-Skala 10 (PTSS-10), ist eine Skala, die anhand der Diagnosekriterien in DSM-III erstellt und 1999 an einer Stichprobe von Intensivpatienten für das DSM-IV validiert wurde (Stoll et al. 1999). In der genannten Studie weist die Skala mit 97,5% eine sehr hohe Spezifität und mit 77% eine ausreichende Sensitivität auf (Cut-off-Wert 35). Seit der Entwicklung der PTSS-10 wurden allerdings die Kriterien für PTBS im DSM zweimal aktualisiert.

Um dem Umstand der Aktualisierung bzw. Veränderung der diagnostischen Kriterien der PTBS im DSM Rechnung zu tragen, wurde 2008 in Großbritannien die PTSS-14 für die diagnostischen Kriterien des DSM-IV entwickelt. Sie umfasst die Fragen der PTSS-10 plus vier weitere Items (Twigg et al. 2008). Zwei Jahre später wurde die PTSS-14 auch in die deutsche Sprache übersetzt und validiert (Radtko et al. 2010). Entsprechend den genannten Studien ist die neue Skala (Cut-off-Wert- 45 bzw. 40 Punkte) sensitiver als die PTSS-10 (86% bzw. 82% gegenüber 77%), wobei die Spezifität ungefähr gleich bzw. etwas niedriger ist (97% bzw. 92% gegenüber 97,5%). In beiden Studien wurde die PTSS-14 jedoch ausschließlich über den Vergleich mit anderen Fragebogeninstrumenten wie der Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS) statt mit dem Goldstandard des klinischen Interviews validiert. Zudem wurde die PTSS-14 bislang nicht für die diagnostischen Kriterien des DSM-5 validiert.

2.2. Zielsetzungen

Das häufige Auftreten von PTBS nach lebensbedrohlichen Erkrankungen wie Sepsis oder septischem Schock und der meist chronische Verlauf der Erkrankung lässt ein regelmäßiges Screening auf potentielle Symptome sinnvoll erscheinen. Hierfür sind

effiziente, präzise Screening-Instrumente Voraussetzung, damit die Patienten nach der Entlassung aus dem Akutkrankenhaus mit geringem Aufwand auf eine diesbezügliche psychische Belastung kontrolliert werden können. Dies kann sicherstellen, dass die PTBS möglichst früh erkannt und therapiert wird. Die Kontrollen sollten auch Monate nach dem traumatischen Erlebnis durchgeführt werden, weil jeder vierte bis fünfte Patient erst später eine voll ausgeprägte Symptomatik der PTBS entwickelt (Wintermann et al. 2015, Wintermann et al. 2017). Das üblicherweise zur Diagnostik der PTBS eingesetzte strukturierte klinische Interview ist dazu zu zeitaufwendig und für die Patienten häufig zu anstrengend, besonders beim Vorliegen schwerer körperlichen Beeinträchtigungen.

Die Posttraumatischen Stress-Skalen (PTSS-10 und PTSS14) wurden oft in Studien an Intensivpatienten eingesetzt, sie wurden aber bislang nur für die Vorversionen des DSM-5, d.h. DSM-III-R und DSM-IV, validiert. Der für das DSM-5 validierte Fragebogen PCL-5 fand bisher noch keinen Einsatz bei ITS-Patienten.

Ziel dieser Arbeit ist daher die Validierung der genannten Screening-Instrumente zur Diagnostik von PTBS nach DSM-5 bei Patienten nach intensivmedizinisch behandelter Sepsis bzw. septischem Schock.

Die Selbstbeurteilungsinstrumente PTSS-10, PTSS-14 und PCL-5 sollen hierfür mit dem Goldstandard eines klinisch-diagnostischen Interviews für DSM-5 (CAPS-5-„Clinician-administered PTSD scale for DSM-5“) verglichen und jeweils ein geeigneter Cut-off-Wert in Hinblick auf eine günstige Spezifität und Sensitivität ermittelt werden. Schließlich sollen die genannten Instrumente untereinander verglichen und Empfehlungen für einen Einsatz in der klinischen Praxis gegeben werden.

Als sekundäre Studienziele sollen zum einen der Einfluss von Alter, Geschlecht, psychischen Vorerkrankungen, ITS-Behandlungsdauer, maximalem SOFA- Score und Delirium auf die Entwicklung einer PTBS untersucht werden. Zum anderen soll der Zusammenhang zwischen der PTBS-Symptomschwere und der psychischen und körperlichen Belastung der Patienten nach Sepsis bzw. septischem Schock geprüft werden.

3. Methoden

3.1. Studiendesign und Rahmen der Studie

Die vorliegende Studie, im Folgenden als “Zusatzstudie“ bezeichnet, ist eine monozentrische Querschnittsuntersuchung („add-on“) innerhalb der prospektiven Kohortenstudie „Mitteldeutsche Sepsiskohorte“ (MSC) (Scherag et al. 2017). Die Zusatzstudie wurde am Universitätsklinikum Jena durchgeführt. Die Patienten der MSC-Studie, die auf der Intensivstation im Universitätsklinikum Jena (UKJ) behandelt wurden und zwischen März und Dezember 2017 an einer Follow-Up-Befragung (drei-, sechs- oder 12-Monats-Follow-Up) teilnahmen, wurden um eine zusätzliche Teilnahme an der Zusatzstudie gebeten. Diejenigen, die mit der Teilnahme einverstanden waren, wurden in den folgenden Wochen erneut telefonisch kontaktiert. Dabei wurden sie über den Ablauf und die Ziele der Studie aufgeklärt und um ihr Einverständnis gebeten (siehe Anhang B1). Im Anschluss wurden die Patienten telefonisch oder persönlich durch die Autorin dieser Arbeit befragt.

Das Studienprotokoll wurde mit den erforderlichen weiteren Unterlagen der zuständigen Ethikkommission mit der Bitte um Bewertung vorgelegt und befürwortet (Bearbeitungsnummer:5063-02/17) (siehe Anhang A4). Diese Zusatzstudie wurde durch die Mitteldeutsche Sepsiskohorte und das Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie in Jena unterstützt.

3.2. Die Mitteldeutsche Sepsiskohorte

Die MSC- Studie ist im Deutschen Register klinischer Studien (DRKS) registriert (Nummer: DRKS00010050) und wurde positiv von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller- Universität Jena befürwortet (Nummer: 4669-01/16). Die MSC-Studie ist eine prospektive Beobachtungsstudie mit dem Ziel, die Mortalität, Spätfolgen der Sepsis, ihren Verlauf und die Relevanz für die medizinische Versorgung der Patienten nach der Sepsis zu untersuchen. Die Studie ist multizentrisch konzipiert und Patienten werden in Intensivstationen in fünf deutsche Krankenhäuser (Jena, Halle/Saale, Leipzig, Bad Berka, Erfurt), sowie in der Intensiv-Rehaklinik Bavaria Kreischka rekrutiert. Die Rekrutierung begann im März 2016. Nach Plan sollen 3000 Patienten innerhalb von drei Jahren eingeschlossen werden. Erfasst werden Daten von der ITS-Behandlung zu drei Zeitpunkten: Beginn der Sepsis (T_0), Entlassung von der ITS (T_1), Entlassung aus dem Krankenhaus (T_2). Danach werden in bestimmten Abständen Interviews zur Erfassung

der kognitiven, psychischen und körperlichen Beeinträchtigung hauptsächlich mittels Selbstbeurteilungsinstrumenten durchgeführt: drei Monate (FU₁), sechs Monate (FU₂) und zwölf Monate nach Entlassung (FU₃) und dann einmal jährlich (bis zu fünf Jahre nach der Sepsis). Die Patienten werden entweder telefonisch oder persönlich in Jena interviewt. Es besteht die Möglichkeit, dass die Patienten von einem Angehörigen oder gesetzlichen Betreuer bei diesen Gesprächen vertreten werden. Eingeschlossen werden alle erwachsenen Patienten (Alter ≥ 18), die aufgrund einer Sepsis auf einer der oben erwähnten Intensivstationen behandelt wurden. Die einzigen Ausschlusskriterien sind fehlende Deutschkenntnisse des Patienten oder des ihn vertretenden Gesprächspartners und vorherige Teilnahme des Patienten an der MSC-Studie (falls der Patient in den vergangenen Monaten bzw. Jahren eine intensivmedizinisch behandelte Sepsis hatte und in die MSC-Studie eingeschlossen wurde). Die informierte Einwilligung wird während des Krankenhausaufenthaltes direkt vom Patienten oder von einem Angehörigen oder gesetzlichen Betreuer gegeben. Alle Patientendaten werden unter einem Pseudonym in einer elektronischen Akte im Programm „Open Clinica“ gesammelt (Scherag et al. 2017).

3.3. Studienteilnehmer und Studiengröße

Die Einschlusskriterien der vorliegenden Zusatzstudie entsprechen zum größten Teil den Kriterien der MSC-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Sepsis / septischem Schock, die intensivmedizinisch am Universitätsklinikum Jena behandelt wurden und eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Zusatzstudie erteilt hatten. Ausschlusskriterien stellten ein anderes Indextrauma (nicht Sepsis und ITS-Behandlung), eingeschränkte Mobilität und eingeschränkte Sprachkenntnisse bzw. Sprachfähigkeit dar. Die Interviews im Rahmen dieser Zusatzstudie wurden nur mit den Patienten durchgeführt, nicht mit einem Verwandten oder Betreuer wie in der MSC-Studie als Option vorgesehen ist. Ursprünglich war es geplant, die Interviews persönlich in einem Raum im Universitätsklinikum Jena durchzuführen, weshalb die Mobilität eine Voraussetzung für den Einschluss in die Zusatzstudie war. Allerdings waren diese persönlichen Gespräche eher die Ausnahme, daher hatte dieses Ausschlusskriterium eine untergeordnete Bedeutung.

Aus praktischen Machbarkeitsüberlegungen war für diese Zusatzstudie eine Fallzahl von ca. 50 Patienten geplant. Im Rahmen der MSC-Studie ist eine Rekrutierung von etwa 1000 Patienten pro Jahr aus den fünf Zentren geplant, d.h. etwa 200 werden

auf der ITS in Jena rekrutiert. Unter Berücksichtigung der hohen Mortalität im ersten Jahr nach Sepsis von ca. 60% (Werdan et al. 2016), des notwendigen guten Allgemeinzustandes und einer mittleren Einwilligungsrate, wurde für die Zusatzstudie eine Zahl von ca. 50 eingeschlossenen Patienten angestrebt. In einer vergleichbaren Studie zur Validierung der PTSS-10 für das DSM-IV wurden 52 Patienten rekrutiert (Stoll et al. 1999), deshalb schien diese Fallzahl auch für die vorliegende Zusatzstudie ausreichend zu sein. Aufgrund der geringen Häufigkeit des PTBS-Vollbildes unter den eingeschlossenen Patienten wurde solange rekrutiert, bis zehn Patienten mit PTBS-Diagnose eingeschlossen werden konnten. Um diesem Vorgehen gerecht zu werden, wurde der Einschluss von 50 weiteren Patienten bei der Ethikkommission beantragt und befürwortet.

3.4. Variablen und Datenerfassung

Primäre Endpunkte der Studie waren die Summenwerte der drei Fragebögen-PCL-5, PTSS-10 und PTSS-14 als Screening-Instrumente zur Diagnostik einer PTBS sowie das diagnostische Ergebnis des klinischen Interviews (PTBS vorhanden oder nicht vorhanden), das während des Interviews erfasst wurde. Die in der Zusatzstudie erhobenen Daten wurden über ein Pseudonym mit den Daten der MSC-Studie verknüpft, um zusätzliche Analysen durchführen zu können. Zu diesen Daten zählten die während der intensivmedizinischen Behandlung erhobenen Basisdaten (Datum der Aufnahme und Entlassung, Art der Zuweisung, maximaler SOFA-Score, Beatmung, Delir, Nierenersatzverfahren, Reanimation), demografische Daten (Geschlecht und Alter) sowie ausgewählte Daten aus den MSC-Follow-Up-Untersuchungen, die für die Beschreibung der Stichprobe und für die Auswertung der sekundären Endpunkte notwendig waren: psychische Belastung (BSI-18, PTSS-10), Lebensqualität bzw. subjektiver Gesundheitszustands (VAS als Teil vom EQ-5D-3L) sowie Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL, iADL). Alle Daten der MSC-Studie wurden nach Abschluss der Interviews aus dem Datenmanagementsystem der MSC-Studie extrahiert, stammen aber von unterschiedlichen Zeitpunkten - während der ITS-Behandlung (t_0), vom Follow-Up vor dem Interview für diese Zusatzstudie (t_1) und vom Follow-Up im Anschluss an das Interview (t_3). In Tabelle 1 werden die erhobenen Daten in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt dargestellt. Eine genauere Beschreibung der Messmethoden findet sich im folgenden Abschnitt.

Tabelle 1: Datenerfassung nach Messzeitpunkt

| ITS (t_0) | FU1 (t_1) | Interview (t_2) | FU2 (t_3) |
|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|
| Alter | Datum des FU | Alter | Datum des FUs |
| Geschlecht | Alkoholkonsum | Geschlecht | ADL |
| Datum der Aufnahme/ Entlassung | Schmerzen | Psychische Vorerkrankungen | iADL |
| Art der Zuweisung | ADL | PTSS-10 | EQ-5D-3L |
| Max. SOFA-Score | iADL | PTSS-14 | BSI-18 |
| Beatmung | EQ-5D-3L | PCL-5 | PTSS10 |
| Delir | BSI-18 | LEC-5 | |
| Nierenersatzverfahren | PTSS10 | CAPS-5 | |
| Reanimation (CPR) | | | |

t_0 = während der intensivmedizinischen Behandlung,

t_1 = Follow-Up-Untersuchung vor dem Interview für die Zusatzstudie,

t_2 = Interview für die Zusatzstudie,

t_3 = Follow-Up-Untersuchung nach dem Interview für die Zusatzstudie;

ITS = Intensivstation, FU = Follow-Up, CRP = kardiopulmonale Reanimation;

Fragebögen für PTBS – PTSS-10, PTSS-14, PCL-5; Fragebogen für traumatische Ereignisse – LEC-5; klinisches Interview für PTBS – CAPS-5;

Fragebogen für psychische Belastung – BSI-18; Fragebogen für Lebensqualität – EQ-5D-3L;

Fragebögen für körperliche Beeinträchtigung – ADL, iADL

In Abbildung 2 werden die Messzeitpunkte dieser Zusatzstudie und, falls zutreffend, die entsprechenden Messzeitpunkte im Rahmen der MSC-Studie zur Verdeutlichung der Reihenfolge der Follow-Up-Untersuchungen und des Interviews dargestellt.

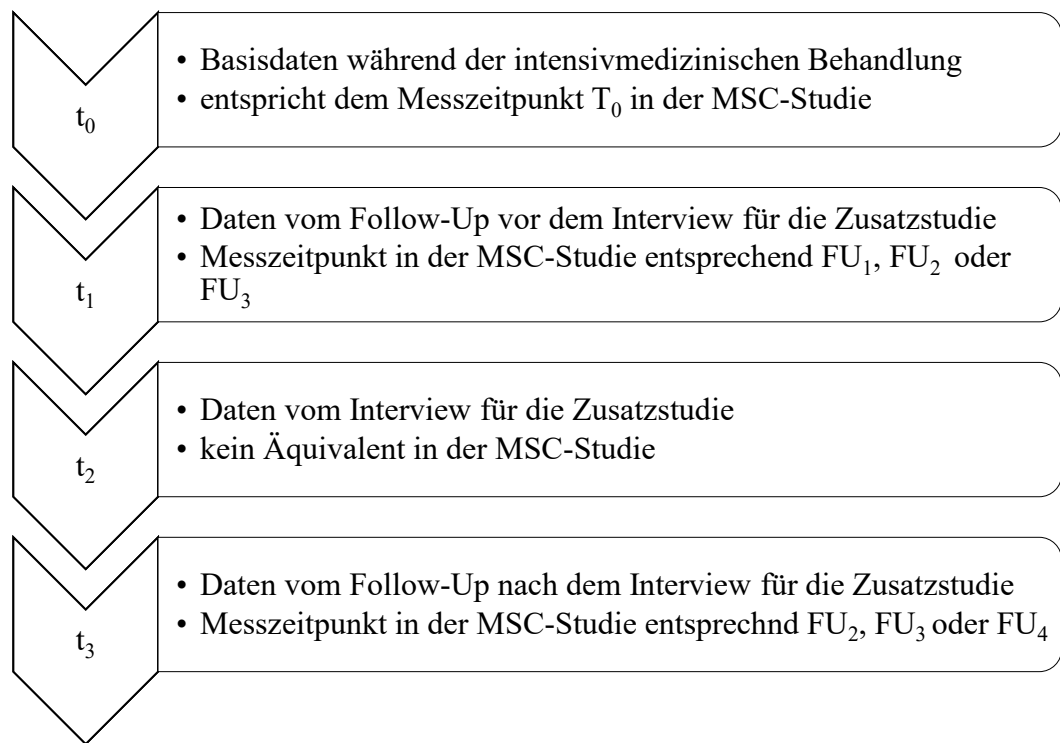


Abbildung 2: Messzeitpunkte der Zusatzstudie und Äquivalente in der MSC-Studie

3.5. Messmethoden

3.5.1. Klinisches Interview zur PTBS-Diagnostik

Der Goldstandard für die Diagnosestellung einer PTBS nach DSM-5 ist das strukturierte klinische Interview “Clinician- Administered PTSD Scale for DSM-5“ (CAPS-5) (Weathers et al. 2013b, Cwik und Woud 2015). Entsprechend wurde es auch als Goldstandard zum Vergleich mit den Screening-Instrumenten in dieser Studie verwendet. Wie im DSM-5 sind die Symptome der PTBS, insgesamt 20, in Klassen (Cluster) eingeteilt. Dazu zählen Wiedererleben, Vermeidung, negative Veränderungen von Kognition und Stimmung und erhöhtes Erregungsniveau. Für jedes Symptom werden die Intensität und Häufigkeit innerhalb des letzten Monats abgefragt und auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (extrem) beurteilt. Traumabezogenheit, Dauer der Symptomatik und Beeinträchtigung im Alltag durch die PTBS werden zusätzlich berücksichtigt. Mit diesem Interview kann nicht nur die Erfüllung der diagnostischen Kriterien nach DSM-5 überprüft, sondern auch die Schwere der Symptomatik ermittelt werden (siehe Anhang B5 und B6). Zusätzlich wurde aufgrund der klinischen und

therapeutischen Relevanz eine subklinische Manifestation der posttraumatischen Belastungsstörung betrachtet. Diese Patienten erfüllten alle diagnostischen Kriterien bis auf eines (ein Symptom hat für die Diagnosestellung nicht gereicht) und hatten zudem eine relevante Beeinträchtigung des Alltagslebens durch die Symptome. Der Begriff subklinische PTBS wurde in zahlreichen Studien mit unterschiedlichen Beschreibungen des Begriffs benutzt. In dieser Zusatzstudie wurde nur eine der möglichen Definitionen verwendet, die am plausibelsten erscheint. Eine subklinische Ausprägung der PTBS wurde aber aufgrund der fehlenden einheitlichen Definition nicht in DSM-5 eingeführt (Friedman et al. 2011).

3.5.2. Fragebögen zur Erfassung der PTBS-Symptomschwere

Neben dem diagnostischen Interview kamen verschiedene Selbstbeurteilungsbögen bzw. Screening-Instrumente zur Erhebung der posttraumatischen Stresssymptomatik zum Einsatz: die Posttraumatische Stressskala mit 10 (PTSS-10) (Raphael et al. 1989, Stoll et al. 1999) bzw. 14 Items (PTSS-14) (Twigg et al. 2008, Radtke et al. 2010) sowie die PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5) (Weathers et al. 2013a, Kruger-Gottschalk et al. 2017).

Die PTSS-10 besteht aus 10 Items und wurde entsprechend der diagnostischen Kriterien der PTBS im DSM-III entwickelt. Bewertet wird die Häufigkeit der Symptome auf einer Likert-Skala von 1 (nie) bis 7 (immer). Die meisten Symptome können den Symptomklassen „Veränderung der Kognition und Stimmung“ und „erhöhtes Erregungsniveau“ zugeordnet werden. In einer Frage wird der konkrete Bezug zum Trauma, hier die Sepsis und die ITS- Behandlung, berücksichtigt. Die PTSS-14 enthält alle Items der PTSS-10 plus vier weitere (siehe Anhang B2). Mit dieser Erweiterung werden Symptome aus dem Kriterium „Vermeidung“ und Symptome mit sicherem Bezug auf das Traumaerlebnis erfragt, um den Änderungen der diagnostischen Kriterien der PTBS im DSM-IV Rechnung zu tragen. Skalierung und Interpretation der PTSS-14 entsprechen denjenigen der PTSS-10.

Die PCL-5 ist ein Fragebogen, der für die Diagnostik der PTBS nach DSM-5 entwickelt wurde. Die Checkliste enthält 20 Items, die den Symptomen im DSM-5 entsprechen, welche auch im CAPS-5 abgeklärt werden. In diesem Fragebogen wird allerdings nur die Intensität abgefragt - auf einer Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark) (siehe Anhang B3). Die Häufigkeit der Symptome wird hier nicht

berücksichtigt. Ein weiterer Unterschied der PCL-5 zu den anderen zwei Fragebögen ist der Zeitraum des Auftretens der Symptome. In der PTSS-10 bzw. PTSS-14 beziehen sich die Fragen auf die letzten Tage und in der PCL-5- auf den letzten Monat.

3.5.3. Erfassung potentiell traumatischer Ereignisse

Zusätzlich wurde die deutsche Version der Life Events Checklist for DSM-5 (LEC-5)(Weathers et al. 2013c, Kruger-Gottschalk et al. 2017) erhoben. Die LEC-5 ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, das zum Screening potentiell traumatischer Ereignisse verwendet und standardmäßig vor dem CAPS-5 oder der PCL-5 durchgeführt wird. Die Checkliste enthält 16 Ereignisse, die mit einer PTBS assoziiert sind, und ein zusätzliches Item - ein traumatisches Ereignis, das nicht abgefragt wurde (siehe Anhang B4). In dieser Studie wurde die LEC-5 verwendet, um die Sepsis und die intensivmedizinische Behandlung als Indextrauma abgrenzen zu können.

3.5.4. Weitere Messinstrumente

Im Rahmen der MSC-Studie wurden die demografischen Daten und die Informationen zur ITS-Behandlung aus den Patientenakten entnommen. Eine bedeutsame Variable für die Beschreibung der Patienten ist der SOFA-Score. Dieser Score dient der Graduierung der Organdysfunktionen im Rahmen der Sepsis und korreliert mit der Schwere der Sepsis. Die Funktion von sechs Organsystemen wird mithilfe objektivierbarer Parameter erfasst. Der Wert wird im Verlauf verfolgt und gibt Auskunft über das Mortalitätsrisiko (siehe Anhang C1) (Singer et al. 2016). Alkoholkonsum und Schmerzen wurden direkt während der FUs von der Studienschwester abgefragt, für die Erfassung des psychischen und körperlichen Zustandes der Patienten wurden standardisierte Fragebögen verwendet, die im Folgenden näher beschrieben werden.

Für die Beurteilung der psychischen Belastung in Form von Depressivität, Somatisierung und Ängstlichkeit wurde die Kurzform des Brief Symptom Inventory (BSI-18) (Franke et al. 2017) eingesetzt. Das BSI-18 ist ein Selbstbeurteilungsinstrument mit 18 Items, im Rahmen dessen die Intensität der Beschwerden in der letzten Woche auf einer Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark) abgefragt wird. Mit je sechs Items werden die drei Syndrome abgebildet und einzeln ausgewertet. Im sogenannten Global Severity Index (GSI) kann durch die Summe aller 18 Items die generelle psychische Belastung beurteilt werden.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des Selbstbeurteilungsinstruments EQ-5D-3L operationalisiert (EuroQol 1990). Dieser Fragebogen besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil beurteilt der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analogskala (VAS) von null (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Im zweiten Teil wird der Gesundheitszustand anhand der folgenden fünf Dimensionen eingeschätzt: Mobilität/Beweglichkeit, für sich selbst sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Für die Bewertung der Dimensionen gibt es je drei Antwortmöglichkeiten (Levels): keine, einige oder extreme Probleme/Schmerzen/Angst usw. In dieser Studie wurden die Dimensionen jeweils einzeln betrachtet, auf die Berechnung eines Gesamtwertes wurde verzichtet.

Die körperliche Beeinträchtigung in Folge der Sepsis wurde durch zwei Fragebögen untersucht - Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL bzw. Barthel-Index) (Mahoney und Barthel 1965) und erweiterte Aktivitäten des täglichen Lebens (iADL) (Lawton und Brody 1969). Beides sind Selbstbeurteilungsinstrumente, die hauptsächlich bei geriatrischen Patienten als Teil des geriatrischen Assessments verwendet werden. ADL untersucht grundlegende Alltagsfunktionen wie z.B. Essen, An- und Ausziehen oder Urinkontrolle (insgesamt 10 Items), die je nach Funktionsfähigkeit des Patienten mit null, fünf oder 10 Punkten bewertet und schließlich zu einem Summenwert zwischen null und 100 addiert werden. Im iADL werden komplexere, instrumentelle Alltagstätigkeiten wie z.B. Einkaufen, Telefonieren oder Kochen (insgesamt acht Items) mit null oder einem Punkt bewertet. Der resultierende Summenwert der Skala kann zwischen null und acht Punkten annehmen. Für jedes Item unterscheidet sich die Punktvergabe, gewisse Beeinträchtigungen werden auch mit einer Eins bewertet und der höchste Wert kann nicht unbedingt als eine komplette Funktionsfähigkeit interpretiert werden, deshalb wird die Bewertung hier nicht genauer beschrieben.

Im Rahmen der MSC-Assessments wurde des Weiteren die PTSS-10 erhoben, das Messverfahren wurde bereits oben ausführlicher vorgestellt.

Einen Überblick über die Variablen und die verwendeten Messinstrumente liefert Tabelle 2.

Tabelle 2: Variablen und ihre Operationalisierung

| Variablen | Operationalisierung |
|--|--|
| Posttraumatische Belastungsstörung (Diagnose nach DSM-5) | CAPS-5 (Klinisches Urteil) |
| Schwere der PTBS- Symptomatik | PTSS-10/14, PCL-5, CAPS-5 (Summenscores) |
| Schwere der psychischen Belastung | BSI-18 Global Severity Index (GSI) |
| Depressivität | Subskala Depressivität |
| Ängstlichkeit | Subskala Ängstlichkeit |
| Somatisierung | Subskala Somatisierung |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | EQ-5D-3L (VAS) |
| Schwere der körperliche Beeinträchtigung | ADL, iADL (Summenscores) |
| Traumatische Erfahrungen im Leben | LEC-5 |
| Schwere der Sepsis | SOFA-Score |

3.6. Statistische Analysen

Für die Auswertung der Daten wurde SPSS 25.0 verwendet. Das Signifikanzniveau liegt bei 5% ($p \leq 0,05$, zweiseitig) und das Konfidenzintervall bei 95%. Zuerst wurden deskriptive Analysen durchgeführt. Hierbei wurden für kategoriale Variablen Häufigkeiten, für kontinuierliche Variablen Mittelwert und Standardabweichung (im Falle einer Normalverteilung) bzw. Median und Interquartilsabstand (bei fehlender Normalverteilung) berechnet. Für den Vergleich zwischen den teilnehmenden und nicht teilnehmenden Patienten (Absagen, Ausschluss) wurden folgende Testverfahren für unabhängige Stichproben verwendet: Mann-Whitney-U-Test für metrische, nicht normal verteilte Variablen, Welch-Test für metrische, normal verteilte Variablen mit unterschiedlicher Streuung sowie Fisher's exact-Test für kategoriale Variablen.

Für die Bewertung der Reliabilität der einzelnen Skalen wurde die interne Konsistenz durch die Berechnung von Cronbach's Alpha ermittelt. Da die PTSS-10 nicht nur im Interview dieser Zusatzstudie sondern auch in den Follow-Up-Untersuchungen der MSC-Studie verwendet wurde, konnte mittels Spearman-Korrelation die Test-Retest-Reliabilität dieses Fragebogens untersucht werden.

Darüber hinaus wurde die Validität der Screening-Instrumente beurteilt. Mittels Vierfelder-Tafel wurden zu jedem Fragebogen die Sensitivität (die Wahrscheinlichkeit, dass der Test positiv ist, wenn der Patient eine PTBS-Diagnose nach CAPS-5 hat) und Spezifität (die Wahrscheinlichkeit, dass der Test negativ ist, wenn der Patient keine PTBS-Diagnose nach CAPS-5 hat), der positive prädiktive Wert (die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit einem positiven Testergebnis eine PTBS-Diagnose nach CAPS-5 hat) und der negative prädiktive Wert (die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit einem negativen Testergebnis keine PTBS-Diagnose nach CAPS-5 hat) berechnet. Des Weiteren wurden die Treffergenauigkeit (Korrektklassifikationsrate, Vertrauenswahrscheinlichkeit, accuracy- der Anteil an richtig positiven und richtig negativen Ergebnissen im Vergleich zur Gesamtzahl aller Ergebnisse) und das positive und negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis ermittelt (Likelihood Ratio, LR^+ - um wievielfach häufiger ein positives Testresultat bei Personen mit PTBS vorkommt im Vergleich zu Personen ohne PTBS, LR^- - um wievielfach seltener ein negatives Testresultat bei Personen mit PTBS vorkommt im Vergleich zu Personen ohne PTBS)(Jaeschke et al. 1994). Ferner erfolgten die Berechnung optimaler Cut-off-Werte und deren Darstellung in ROC-Kurven. Die Kriteriumsvalidität wurde durch die Berechnung der Spearman-Korrelation zwischen den Testscores untereinander sowie zwischen den Testscores und der Schwere der PTBS nach CAPS-5 untersucht. Der Unterschied in den Summenwerten zwischen Patienten mit und ohne PTBS-Diagnose nach CAPS-5 wurde mittels Mann-Whitney-U Test ermittelt. Der Unterschied wurde zusätzlich als standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d) mit 95% Konfidenzintervall (95% KI) angegeben. Die Berechnung dieser Effektstärke erfolgte aus den Prüfgrößen des Mann-Whitney-U-Tests anhand der Empfehlungen von Fritz, Morris und Richter (Fritz et al. 2012, Lenhard und Lenhard 2016).

Um die Rolle der Risikofaktoren in der Entstehung der PTBS zu untersuchen, wurden Regressionsverfahren eingesetzt: lineare Regressionsanalysen für die einzelnen Risikofaktoren sowie multiple Regressionsanalysen für alle Risikofaktoren gemeinsam. Zusammenhänge zwischen den Summenscores der einzelnen Fragebögen wurden mittels Spearman-Korrelation ermittelt.

4. Ergebnisse

4.1. Teilnehmer

Im Zeitraum von März 2017 bis Dezember 2017 wurden 144 Patienten im Rahmen der Mitteldeutschen Sepsiskohorte rekrutiert. Mehr als drei Viertel davon (n=110, 76,4%) waren mit der Teilnahme an der Zusatzstudie einverstanden. Sie wurden von der Autorin dieser Arbeit kontaktiert und ein Termin für das Interview wurde vereinbart. Nach der Aufklärung über die Zusatzstudie und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien standen 83 Patienten (57,6% der kontaktierten Patienten) für die finale Auswertung zu Verfügung (Abbildung 3). Für die Drop-Out-Analyse wurden die Patienten, die die Teilnahme an der Zusatzstudie abgelehnt haben, und diejenigen, die zum Termin nicht erreichbar waren, in einer Gruppe zusammengeschlossen. Ein Patient wurde aufgrund fehlender Sprachfähigkeit ausgeschlossen. Er konnte dank Vertretung an der MSC-Studie teilnehmen. Ein Anderer hat das Interview abgebrochen und die ausgefüllten Fragebögen, die wir zu Verfügung hatten, wurden nicht in der Auswertung verwendet. Mithilfe der LEC-5 konnten neun Fälle identifiziert werden, bei denen die Sepsis nicht das Indextrauma war. D.h. für die Patienten war zum Zeitpunkt des Interviews ein anderes Ereignis in ihrem Leben psychisch belastender. Das bedeutet aber nicht unbedingt, dass sie eine PTBS-Symptomatik in Bezug auf dieses andere traumatische Ereignis zeigten.

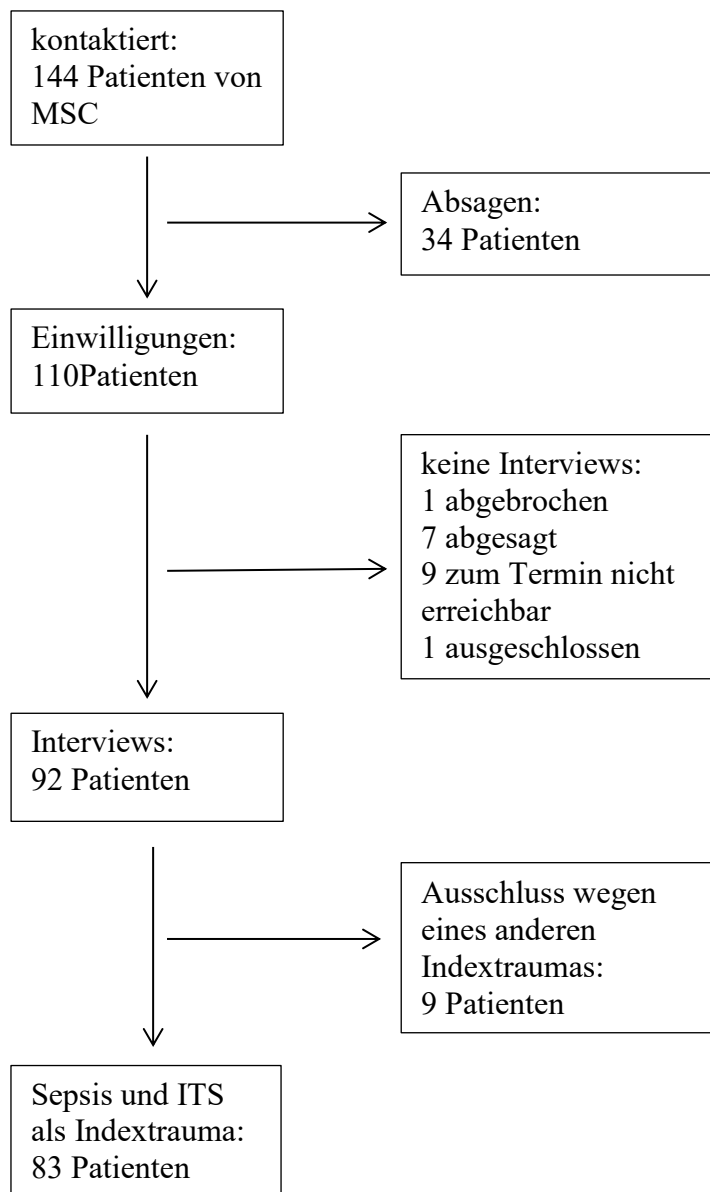


Abbildung 3: Flussdiagramm

4.2. Deskriptive Daten

Die Stichprobe dieser Zusatzstudie bestand aus 83 Patienten. Mehr als die Hälfte waren Männer ($n=50$; 60,2%), das durchschnittliche Alter betrug 64 Jahre mit einer Spannbreite von 26 bis 86 Jahre. Tabelle 3 fasst die Patientencharakteristika zusammen und beinhaltet zusätzlich ausgewählte Daten über die ausgeschlossenen Patienten (Absagen plus Ausschluss, $n=61$) zum Vergleich beider Gruppen. Im Vergleich der PTSS-10-Summenwerte vom Follow-Up vor dem Interview (t_1) zeigten die eingeschlossenen Patienten im Durchschnitt einen höheren Wert ($Mdn=19$; IQR [15,26]) als die ausgeschlossenen ($Mdn=17$; IQR [12,23]). Die Patientengruppen wiesen darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede auf.

Zehn Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien für eine posttraumatische Belastungsstörung nach CAPS-5, d.h. 12,0% der Stichprobe. Sechs weitere Patienten wiesen eine subklinische Symptomatik auf, d.h. sie erfüllten alle diagnostischen Kriterien bis auf eines. Die restlichen 67 Patienten (80,7%) waren unauffällig. Die Zeit zum Interview wurde vom Tag der Entlassung von der Intensivstation gerechnet. Entsprechend des Studienprotokolls wurden Patienten untersucht, deren Sepsis drei bis 12 Monate zurücklag. Die Interviews wurden durchschnittlich vier Monate nach der Entlassung von der ITS durchgeführt. Die Dauer der ITS-Behandlung zeigte eine relativ große Spannbreite (1-82 Tage) mit einem Median von 10 Tagen.

Der Mittelwert für die Schwere der posttraumatischen Stresssymptomatik im CAPS-5 lag bei 7,34 ($SD = 10,87$). Die meisten Patienten hatten keine Symptome und daher einen Wert von 0 ($n = 38$, 45,8%), der maximale Wert betrug 40. Der Mittelwert der PCL-5 lag bei 9,98 ($SD = 13,78$) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Patientencharakteristika

| | eingeschlossene Patienten (n=83) | ausgeschlossene Patienten (n=61) | p-Wert |
|--|---|---|-------------------|
| Alter: Mdn (IQR) | 64 (56, 71) | 65 (56, 76) | 0,19 ^a |
| Geschlecht: n (%) | | | 0,60 ^b |
| weiblich | 33 (39,8%) | 21 (34,4%) | |
| männlich | 50 (60,2%) | 40 (65,6%) | |
| Dauer der ITS-Behandlung: Mdn (IQR) | 10 (4, 19) | 8 (3,17) | 0,50 ^a |
| max. SOFA-Score: M (SD) | 12,61 (3,495) ^A | 12,71 (2,362) ^B | 0,85 ^c |
| Art der Zuweisung: n (%) | | | |
| elektiv | 4 (4,8%) | | |
| operativer Notfall | 18 (21,7%) | | |
| nicht-operativer Notfall | 61 (73,5%) | | |
| Wahrscheinlicher Ursprung der Infektion ^C : n (%) | | | |
| ambulant | 43 (51,8%) | | |
| nosokomial | 39 (47,0%) | | |
| CPR: n (%) | | | 1,00 ^b |
| Ja | 2 (2,4%) | 1 (1,6%) | |
| Nein | 81 (97,6%) | 60 (98,4%) | |
| Beatmung ^D : n (%) | | | 0,29 ^b |
| Ja | 56 (67,5%) | 35 (57,4%) | |
| Nein | 27 (32,5%) | 25 (41,0%) | |
| Delirium ^E : n (%) | | | 0,14 ^b |
| Ja | 30 (36,1%) | 14 (23,0%) | |
| Nein | 53 (63,9%) | 46 (75,4%) | |
| Nierenersatzverfahren: n (%) | | | 0,26 ^b |
| Ja | 27 (32,5%) | 14 (23,0%) | |
| Nein | 56 (67,5%) | 47 (77,0%) | |
| Septischer Schock ^F : n (%) | | | |
| Ja | 61 (73,5%) | | |
| Nein | 16 (19,3%) | | |

| | | | |
|---|--------------------------|----------------------------|-------------------|
| subjektiver Gesundheitszustand ^a : | 60 (50, 75) ^G | 67,5 (50, 76) ^H | 0,55 ^a |
| Mdn (IQR) | | | |
| PTSS-10*: Mdn (IQR) | 19 (15, 26) | 17 (12, 23) ^I | 0,03 ^a |
| psychische Vorerkrankungen:n (%) | | | |
| Ja | 15 (18,1%) | | |
| Nein | 68 (81,9%) | | |
| PTBS nach CAPS-5: n (%) | | | |
| Ja | 10 (12,0%) | | |
| Nein | 67 (80,7%) | | |
| subklinisch | 6 (7,3%) | | |
| Zeit zum Interview ^β (in Monaten): | 4 (3, 6) | | |
| Mdn (IQR) | | | |
| Zeit von t ₁ zu t ₂ (in Tagen): | 10 (8, 17) | | |
| Mdn (IQR) | | | |
| Zeit von t ₂ zu t ₃ (in Monaten) ^J : | 2 (2, 5) | | |
| Mdn (IQR) | | | |

Mdn- Median, IQR- Interquartilabstand, M- Mittelwert, SD- Standardabweichung, CPR- kardiopulmonale Reanimation, ITS- Intensivstation, SOFA- Sequential Organ Failure Assessment;

α- nach visueller Analogskala im EQ-5D-3L, * - Daten vom Follow-Up vor dem Interview (t₁), β- Zeit von der ITS- Entlassung bis zum Interview;

Fehlende Werte: A=11, B=6, C-E=1, F=6, G=2, H=3, I=1, J=6;

Messverfahren: a- Mann-Whitney-U-Test, b- Fisher's exact-Test, c- Welch-Test

4.3. Reliabilität der Screening-Instrumente für PTBS

Die Reliabilität (Zuverlässigkeit) der eingesetzten Fragebögen wurde mittels des Koeffizienten der internen Konsistenz Cronbach's α bestimmt. Alle drei Fragebögen zeigten dabei eine hohe Messgenauigkeit. Für die PCL-5 ergab sich eine exzellente interne Konsistenz mit $\alpha = 0,92$. Die PTSS-10 und PTSS-14 lagen mit $\alpha = 0,83$ bzw. $\alpha = 0,88$ etwas darunter (Tabelle 6).

Für die PTSS-10 konnte mittels Spearman-Korrelation auch die Test-Retest-Reliabilität untersucht werden. Die Daten stammen aus dem Follow-Up vor und nach dem Interview (t₁ und t₃) und aus dem Interview selbst (t₂). Die Summenwerte der Fragebögen wiesen zu den drei Messzeitpunkten hohe Korrelation auf. Am stärksten war der Zusammenhang zwischen den Follow-Up-Untersuchungen ($\rho = 0,73$). Der

Zusammenhang zwischen den PTSS-10-Summenwerten aus dem Interview und den Follow-Up-Messungen lag bei $p > 0,6$ (Tabelle 4).

Tabelle 4: Test-Retest-Reabilität der PTSS-10

| PTSS-10 nach Messzeitpunkten | Spearman-Korrelation (ρ) | p-Wert |
|---|---------------------------------|---------|
| PTSS-10 _{t1} :PTSS-10 _{t2} ^a | 0,655 | < 0,001 |
| PTSS-10 _{t2} :PTSS-10 _{t3} ^b | 0,678 | < 0,001 |
| PTSS-10 _{t1} :PTSS-10 _{t3} ^c | 0,727 | < 0,001 |

Fehlende Werte: a=1, b=9, c=10

4.4. Validität der Screening-Instrumente für PTBS

Der nächste Schritt war die Erstellung der ROC-Kurven (Receiver-Operating-Characteristic), die Berechnung der AUC (Area under the Curve, Fläche unter der Kurve) und die Ermittlung optimaler Cut-off-Werte. Die ROC-Analyse für die PTSS-10 ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,926 (95% KI: 0,843 - 1,000) mit einem Standardfehler von 0,042 und einer asymptotischen Signifikanz von $p < 0,001$. Der optimale Cut-off-Wert lag bei 29 mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 90,4% (Abb. 4a). Mit diesem Cut-off wurden drei von den sechs Patienten mit einer subklinischen Symptomatik entdeckt. Allerdings gab es zwei falsch negative (negatives Testergebnis trotz vorhandener PTBS) und vier zusätzliche falsch positive Testergebnisse (die erkannten subklinischen Fälle gelten als falsch positive Ergebnisse, d.h. positives Testergebnis trotz nicht vorhandener PTBS). In Abbildung 4b sind Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Cut-off-Wert dargestellt.

Die ROC-Kurve für die PTSS-14 ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,937 (95% KI: 0,867 - 1,000) mit einem Standardfehler von 0,036 und einer asymptotischen Signifikanz von $p < 0,001$. Der optimale Cut-off-Wert lag bei 38 mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 91,8% (Abb. 4c). Mit diesem Cut-off wurden vier von den sechs Patienten mit einer subklinischen Symptomatik entdeckt. Es gab ein falsch negatives und zwei zusätzliche falsch positive Testergebnisse. In Abbildung 4d sind Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Cut-off-Wert dargestellt.

Die ROC-Analyse für die PCL-5 ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,935 (95% Konfidenzintervall: 0,874 - 0,996) mit einem Standardfehler von 0,031 und einer asymptotischen Signifikanz von $p < 0,001$. Der optimale Cut-off lag mit 22 deutlich unter dem empfohlenen Wert (33). Die Sensitivität war 80% und die Spezifität 93,2% (Abb. 4e). Mit diesem Cut-off wurden fünf von den sechs Patienten mit einer subklinischen Symptomatik entdeckt. Es gab zwei falsch negative und keine zusätzlichen falsch positiven Testergebnisse. In Abbildung 4f sind Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Cut-off-Wert dargestellt.

Die Ergebnisse der ROC-Analysen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Übersicht- ROC-Analysen

| | PTSS-10 | PTSS-14 | PCL-5 |
|-------------------|----------------|----------------|--------------|
| AUC | 0,926 | 0,937 | 0,935 |
| 95% KI | 0,843-1,000 | 0,867-1,000 | 0,874-0,996 |
| Standardfehler | 0,042 | 0,036 | 0,031 |
| Signifikanzniveau | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ |
| Cut-off-Wert | 29 | 38 | 22 |
| Sensitivität | 80% | 90% | 80% |
| Spezifität | 90,4% | 91,8% | 93,2% |

AUC = Fläche unter der Kurve
95% KI = 95% Konfidenzintervall

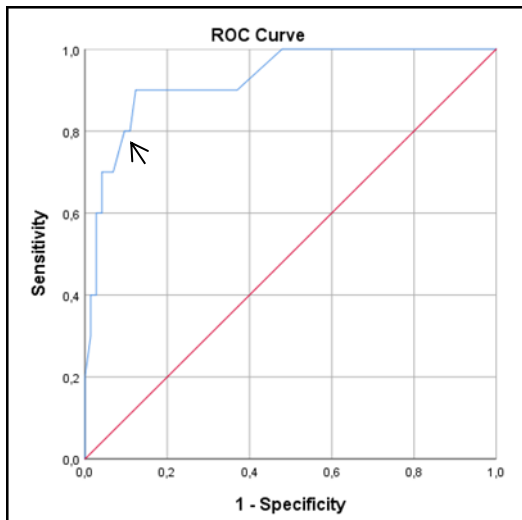


Abb. 4a: ROC-Kurve von PTSS-10.
Der Pfeil weist auf den Cut-off von 29 hin.

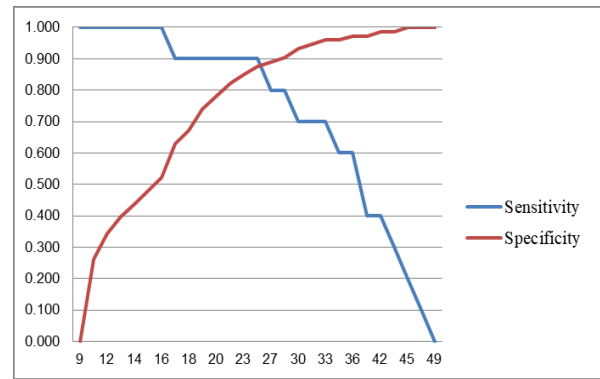


Abb.4b: Sensitivität und Spezifität von PTSS-10 in Abhängigkeit vom Cut-off- Wert

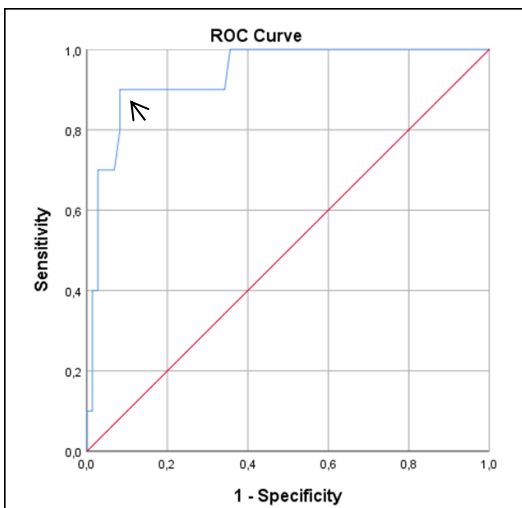


Abb. 4c: ROC- Kurve von PTSS-14.
Der Pfeil weist auf den Cut-off von 38 hin.

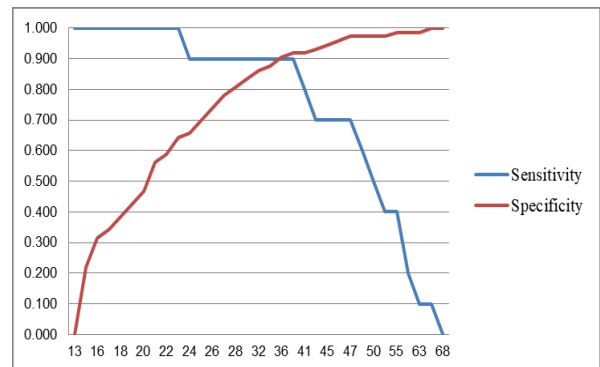


Abb. 4d: Sensitivität und Spezifität von PTSS-14 in Abhängigkeit vom Cut-off- Wert

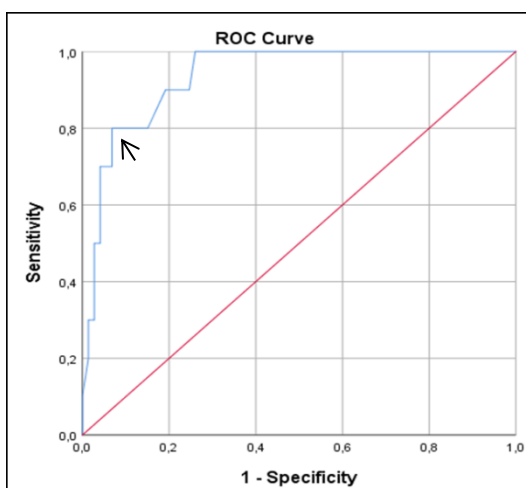


Abb. 4e: ROC- Kurve von PCL-5.
Der Pfeil weist auf den Cut-off von 22 hin.

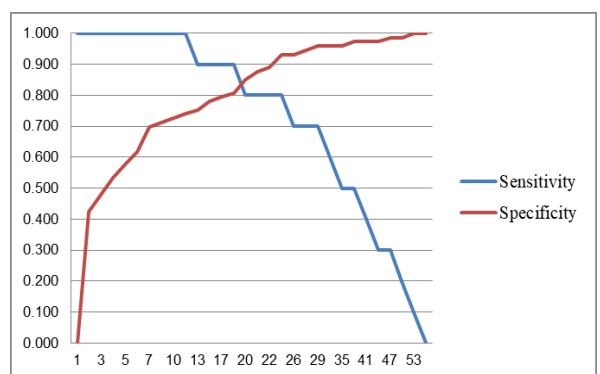


Abb. 4f: Sensitivität und Spezifität von PCL-5 in Abhängigkeit vom Cut-off- Wert

Abbildung 4: Übersicht- ROC-Analysen

Für jeden der drei Fragebögen wurde zur Prüfung der Validität die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) berechnet (Tabelle 6). Hierfür wurde jeder Test unter Berücksichtigung des ermittelten optimalen Cut-off-Wertes mit dem CAPS-5, dem aktuellen Goldstandard für die Diagnostik von PTBS, verglichen. Die Prävalenz von PTBS in dieser Studie lag bei 12,1%. Sensitivität und Spezifität waren für alle drei Fragebögen sehr gut. Am besten schnitt die PTSS-14 ab. Die positiven prädiktiven Werte waren dagegen eher niedrig.

Darüber hinaus wurden die Wahrscheinlichkeitsverhältnisse (Likelihood- Ratios: LR+, LR-) und die Treffergenauigkeit (accuracy) für alle Skalen bestimmt. Alle Fragebögen zeigten auch hier sehr gute Ergebnisse im Hinblick auf eine exzellente Treffergenauigkeit (Tab. 6).

Tabelle 6: Übersicht- Reliabilität und Validität

| | PTSS-10 | PTSS-14 | PCL-5 |
|---------------------|----------------|----------------|--------------|
| Cronbach's α | 0,829 | 0,882 | 0,924 |
| Sensitivität | 80% | 90% | 80% |
| Spezifität | 90,4% | 91,8% | 93,2% |
| PPV | 53,3% | 60% | 61,5% |
| NPV | 97,1% | 98,5% | 97,1% |
| optimaler Cut-off | 29 | 38 | 22 |
| LR+ | 8,33 | 10,98 | 11,76 |
| LR- | 0,22 | 0,11 | 0,21 |
| Treffergenauigkeit | 89% | 92% | 92% |

PPV = positiver prädiktiver Wert; NPV = negativer prädiktiver Wert
 LR+ = positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis; LR- = negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
 optimaler Cut-off= der in dieser Zusatzstudie bestimmter Cut-off-Wert

Um die Kriteriumsvalidität zu überprüfen, wurden die Summenwerte der Fragebögen mit dem CAPS-5-Score, der die Symptomschwere der PTBS im klinischen Interview erfasst, in Beziehung gesetzt. Die drei Fragebögen zeigten eine signifikante, hohe Korrelation mit dem CAPS-5-Score. Am besten schnitt die PCL-5 ab ($p=0,904$) (Tabelle 7). Des Weiteren wurden die drei Fragebögen untereinander verglichen. Hierbei fand sich ein stark positiver Zusammenhang der Werte. Die Korrelation zwischen PTSS-10 und PTSS-14 zeigte den größten Effekt ($p=0,979$) (Tabelle 8).

Tabelle 7: Kriteriumsvalidität

| Tests | Spearman Korrelation (ρ) | Signifikanz (p) |
|----------------|------------------------------------|-----------------|
| PTSS-10/CAPS-5 | 0,765 | <0,001 |
| PTSS-14/CAPS-5 | 0,816 | <0,001 |
| PCL-5/CAPS-5 | 0,904 | <0,001 |

Tabelle 8: Korrelationen der einzelnen Fragebögen

| Test | Spearman Korrelation (ρ) | Signifikanz (p) |
|-----------------|------------------------------------|-----------------|
| PCL-5/PTSS-10 | 0,818 | <0,001 |
| PCL-5/PTSS-14 | 0,849 | <0,001 |
| PTSS-14/PTSS-10 | 0,979 | <0,001 |

Der Unterschied in den Summenwerten zwischen Patienten mit und ohne PTBS wurde mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Wie erwartet hatten die Patienten mit einer voll ausgeprägten PTBS-Symptomatik signifikant höhere Summenwerte in allen Fragebögen und im CAPS-5. Die Effektstärke von Cohen's $d > 1$ für alle Fragebögen und für die Summenwerte vom klinischen Interview wiesen auf den großen statistischen Effekt und damit auf die hohe praktische Relevanz (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich der Summenwerte zwischen Patienten mit und ohne PTBS

| | PTBS+ ^α n=10 Mdn (IQR) | PTBS- ^α n=73 Mdn (IQR) | Mann- Whitney-U Test (p-Wert) | Effektstärke (Cohen's d) |
|---------|---|---|-------------------------------------|-----------------------------|
| PTSS-10 | 37 (28,44) | 15 (10,19) | 54 (<0,001) | 1,09 |
| PTSS-14 | 50 (41,58) | 20 (15,26) | 46 (<0,001) | 1,12 |
| PCL-5 | 33 (21,46) | 2 (0,12) | 47,5 (<0,001) | 1,12 |
| CAPS-5 | 29 (23,38) | 0 (0,6) | 13,5 (<0,001) | 1,28 |

Mdn- Median, IQR- Interquartilsabstand (25.-75. Quartil), α - Diagnosestellung nach CAPS-5

Die Cut-off-Werte für PCL-5 und PTSS-10 unterschieden sich stark von den empfohlenen Werten. Tabelle 10a zeigt eine Übersicht mit den Sensitivitäts- und Spezifitätswerten für die empfohlenen Cut-off-Werte in den Validierungsstudien und die in dieser Studie ermittelten optimalen Cut-off-Werte. In Tabelle 10b werden die in dieser Zusatzstudie ermittelten Sensitivität und Spezifität der Fragebögen für die empfohlenen Cut-off-Werte dargestellt.

Tabelle 10a: Sensitivität und Spezifität für verschiedene Cut-off-Werte der Fragebögen

| Test | Cut-off | Sensitivität | Spezifität |
|----------------------|---------|--------------|------------|
| PTSS-10 neu | 29 | 80% | 90,4% |
| PTSS-10 ^a | 35 | 77% | 97,5% |
| PTSS-14 neu | 38 | 90% | 91,8% |
| PTSS-14 ^b | 45 | 86% | 97% |
| PTSS-14 ^c | 40 | 82% | 92% |
| PCL-5 neu | 22 | 80% | 93,2% |
| PCL-5 ^d | 33 | 86% | 68% |

a-Stoll et al. 1999; b- Twigg et al. 2008; c- Radtke et al. 2010; d- Kruger-Gottschalk et al. 2017

Tabelle 10b: ermittelte Sensitivität und Spezifität für die empfohlenen Cut-off-Werte

| Test | Cut-off | Sensitivität | Spezifität |
|----------------------|---------|--------------|------------|
| PTSS-10 ^a | 35 | 60% | 96% |
| PTSS-14 ^b | 45 | 70% | 95% |
| PTSS-14 ^c | 40 | 80% | 92% |
| PCL-5 ^d | 33 | 50% | 96% |

a-Stoll et al. 1999; b- Twigg et al. 2008; c- Radtke et al. 2010; d- Kruger-Gottschalk et al. 2017

4.5. Risikofaktoren für die Entwicklung der PTBS

In dieser Zusatzstudie wurden bestimmte Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, psychische Vorerkrankungen) ausgewählt und ihre Rolle in der Entstehung der posttraumatischen Belastungsstörung für diese Stichprobe untersucht. Der Einfluss der Risikofaktoren wurde für jeden einzelnen Faktor mittels linearer Regression bzw. für alle Faktoren gemeinsam mittels multipler Regression untersucht. Die abhängige Variable war die Symptomschwere nach CAPS-5 (CAPS-5-Score). Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Schwere der Symptome. Das Alter hatte einen kleinen negativen ($B=-0,192$, 95% KI $[-0,372, -0,012]$, korrigiertes $R^2=4\%$), aber signifikanten ($p=0,037$) Einfluss, die psychische Vorbelastung einen großen Einfluss auf die Schwere der PTBS-Symptomatik ($B=12,364$, 95% KI $[6,788, 17,939]$, korrigiertes $R^2=18,4\%$, $p<0,001$). In der multiplen Regression konnten die drei Risikofaktoren ca. 17% der Gesamtvarianz in der Symptomatik erklären, Alter und Geschlecht spielten dabei jedoch keine bedeutsame Rolle (Tabelle 11).

Tabelle 11: Risikofaktoren für die Entwicklung der PTBS

| | korrigiertes R^2 | Regressionskoeffizient B (95%-KI) | Regressionsmodell F (p-Wert) |
|---|--|--|---|
| Alter | 0,041 | -0,192 (-0,372, -0,012) | 4,513 (0,037) |
| Geschlecht (0=M; 1=W) | -0,007 | 1,603 (-3,266, 6,472) | 0,429 (0,514) |
| psychische Vorerkrankungen (0=nein, 1=ja) | 0,184 | 12,364 (6,788, 17,939) | 19,468 (<0,001) |
| alle Faktoren | 0,172 | - | 6,683 (<0,001) |

KI- Konfidenzintervall, M=männlich, W=weiblich

Der Einfluss von bestimmten Faktoren im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung wurde auch untersucht – Dauer der ITS-Behandlung, maximaler SOFA-Score (d.h. Schwere der Sepsis) und Delirium. Keiner dieser Faktoren hatte einen signifikanten Einfluss.

4.6. Begleiterscheinungen

In dieser Studie wurden nicht nur Risikofaktoren für die Entwicklung der posttraumatischen Belastungsstörung, sondern auch Begleiterscheinungen einer PTBS-Symptomatik untersucht. Mittels Spearman-Korrelation wurde der Zusammenhang zwischen der Schwere der PTBS-Symptomatik nach CAPS-5 und der psychischen Belastung sowie körperlichen Beeinträchtigung der Patienten ermittelt. Die Fragebögen zu Begleiterscheinungen wurden nicht zu demselben Zeitpunkt wie das Interview für die PTBS durchgeführt. Die Daten für die Begleiterscheinungen stammen aus dem Follow-Up vor dem Interview (t_1) und dem Follow-Up danach (t_3). Das klinische Interview fand zwischen diesen zwei Messzeitpunkten (t_2) statt. Der Zeitraum zwischen dem ersten und dem zweiten Messzeitpunkt wurde so gering wie möglich gehalten und betrug im Durchschnitt 10 Tage (Mdn, IQR[8,17]). Im Gegensatz dazu hing der dritte Messzeitpunkt von der Planung der Follow-Up-Untersuchungen in der MSC-Studie ab und erlaubte die Analyse der Begleitsymptomatik Monate nach dem klinischen Interview (Mdn=2 Monate, IQR[2,5]). Im Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse muss das berücksichtigt werden.

Das BSI-18 wurde zur Ermittlung der psychischen Belastung insgesamt und dessen Subskalen zur Erfassung von Depressivität, Ängstlichkeit und Somatisierung verwendet. Der subjektive Gesundheitszustand der Patienten wurde mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) in EQ-5D-3L und die körperliche Beeinträchtigung mittels der Selbstbeurteilungsinstrumenten ADL und iADL operationalisiert.

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen PTBS-Symptomschwere nach CAPS-5 (Messzeitpunkt t_2) und Begleiterscheinungen (t_1 und t_3) dargestellt. Zwischen der PTBS-Symptomschwere und dem subjektiven Gesundheitszustand vor dem Interview bestand ein gering negativer Zusammenhang, der in dieser Studie allerdings nicht signifikant ausfällt ($p=-0,193$, $p=0,083$). Im Vergleich dazu war die Korrelation mit den Testergebnissen Monate nach dem CAPS-5 etwas höher und signifikant ($p=-0,272$, $p=0,018$). Der Zusammenhang mit den körperlichen Einschränkungen im Alltag zu den zwei Messzeitpunkten war ebenfalls gering, aber für die instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (iADL) signifikant. Für die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Die Korrelation mit anderen Formen der psychischen Belastung war sowohl für die Gesamtbelastung (GSI) als auch für die

einzelnen Belastungsbereiche (Somatisierung, Depressivität, Ängstlichkeit) signifikant ($p < 0.001$).

Tabelle 12: Korrelation zwischen PTBS-Symptomschwere* und Begleiterscheinungen (t_1 und t_3)

| | Follow-Up vor dem Interview (t_1) | | Follow-Up nach dem Interview (t_3) | |
|---|---------------------------------------|--------|--|--------|
| | Spearman Korrelation(ρ) | p-Wert | Spearman Korrelation(ρ) | p-Wert |
| subjektiver Gesundheitszustand ^a | -0,193 ^a | 0,083 | -0,272 ^h | 0,018 |
| ADL | 0,024 ^b | 0,836 | 0,008 ^g | 0,948 |
| iADL | 0,228 ^c | 0,046 | 0,268 ^b | 0,021 |
| BSI-18 | 0,393 | <0,001 | 0,488 ^b | <0,001 |
| Somatisierung | | | | |
| BSI-18 | 0,583 ^d | <0,001 | 0,515 ^j | <0,001 |
| Depressivität | | | | |
| BSI-18 | 0,440 ^e | <0,001 | 0,586 ^g | <0,001 |
| Ängstlichkeit | | | | |
| BSI-18 GSI | 0,622 ^f | <0,001 | 0,664 ⁱ | <0,001 |

* nach CAPS-5; ^a nach VAS in EQ-5D-3L; fehlende Werte: a=1, b=9, c=6, d=2, e=2, f=4, g=8, h=7, i=13, j=10

Darüber hinaus wurde der Unterschied in den Summenwerten zwischen Patienten mit und ohne PTBS im Hinblick auf Begleiterscheinungen untersucht. In den Analysen wurden die Patienten mit einer voll ausgeprägten und einer subklinischen PTBS-Symptomatik in einer Gruppe zusammengefasst (PTBS-Belastung, 19,3% der Patienten). Die Diagnose wurde anhand des klinischen Interviews gestellt. Die Daten zu den Begleiterscheinungen stammen von beiden Follow-Up-Untersuchungen (t_1 und t_3). Die zwei Fragebögen zur Erfassung der körperlichen Beeinträchtigung (ADL und iADL) zeigten zu den beiden Messzeitpunkten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne PTBS. Die posttraumatische Belastungsstörung hatte keinen signifikanten Einfluss auf den subjektiven Gesundheitszustand zum Messzeitpunkt eins, beide Patientengruppen unterschieden sich nicht ($p=0,195$). In der Follow-Up-Untersuchung nach dem Interview dagegen schätzten die Patienten mit

PTBS (voll ausgeprägt und subklinisch) ihren Gesundheitszustand als schlechter im Vergleich zu den Patienten ohne PTBS-Symptomatik ein. Der Unterschied war allerdings an der Grenze der Signifikanz ($p=0,054$) und ist als ein mittlerer Effekt (Cohen's $d=0,45$) zu beurteilen. Die psychische Belastung (nach BSI-18) war signifikant stärker bei Patienten mit PTBS-Symptomatik als bei denjenigen ohne PTBS-Symptomatik, besonders bezüglich Depressivität und allgemeiner psychischer Belastung (GSI). Beim Vergleich der Effektstärken zwischen den Messzeitpunkten (t_1 und t_3), konnte eine aufsteigende Tendenz beobachtet werden (Tabellen 13a und 13b), d.h. der Unterschied zwischen den Patientengruppen wurde mit der Zeit größer.

Tabelle 13a: Begleiterscheinungen bei Patienten mit und ohne PTBS (t_1^*)

| | PTBS- Belastung ^a n=16 Mdn (IQR) | keine PTBS- Belastung n=67 Mdn (IQR) | Mann- Whitney-U- Test (p- Wert) | Effektstärke (Cohen's d) |
|--|--|---|--|-------------------------------------|
| subjektiver Gesundheitszustand ^b | 50 (45,70) ^a | 60 (50,80) | 0,195 | 0,29 |
| BSI-18: Somatisierung | 6 (4,8) | 2 (0,4) | 0,001 | 0,77 |
| BSI-18: Depressivität | 3 (2,9) ^b | 0 (0,2) ^c | <0,001 | 0,80 |
| BSI-18: Ängstlichkeit | 5 (0,6) ^d | 0 (0,1) ^e | 0,002 | 0,65 |
| BSI-18 GSI | 14 (8,21) ^f | 4 (1,7) ^g | <0,001 | 1,05 |
| ADL | 100 (90,100) ^h | 100 (90,100) ⁱ | 0,604 | 0,11 |
| iADL | 7 (5,8) ^j | 6 (4,8) ^k | 0,241 | 0,26 |

* t_1 – Follow-Up vor dem Interview α - voll ausgeprägte plus subklinische PTBS-Symptomatik, β - nach VAS in EQ-5D-3L, Mdn-Median, IQR- Interquartilsabstand, GSI – Global Severity Index; fehlende Werte: a-e,h,j = 1, f und g = 2, i=9, k=5

Tabelle 13b: Begleiterscheinungen bei Patienten mit und ohne PTBS (t₃^{*})

| | PTBS- Belastung ^a n=16 Mdn (IQR) | keine PTBS- Belastung n=67 Mdn (IQR) | Mann- Whitney-U Test (p- Wert) | Effektstärke (Cohen's d) |
|--|--|---|---|-------------------------------------|
| subjektiver Gesundheitszustand ^β | 60 (43,78) | 75 (60,85) ^a | 0,054 | 0,45 |
| BSI-18: Somatisierung | 5 (3,7) | 2 (0,4) ^b | 0,001 | 0,83 |
| BSI-18: Depressivität | 4 (1,8) | 0 (0,1) ^c | <0,001 | 1,02 |
| BSI-18: Ängstlichkeit | 3 (1,7) | 0 (0,1) ^d | <0,001 | 0,83 |
| BSI-18 GSI | 13 (6,21) | 3 (1,7) ^e | <0,001 | 1,20 |
| ADL | 100 (90,100) | 95 (90,100) ^f | 0,582 | 0,12 |
| iADL | 8 (6,8) ^g | 7 (4,8) ^h | 0,255 | 0,26 |

^{*}t₃ – Follow-Up nach dem Interview, ^α- voll ausgeprägte plus subklinische PTBS-Symptomatik, ^β- nach VAS in EQ-5D-3L, Mdn-Median, IQR- Interquartilsabstand, GSI – Global Severity Index; fehlende Werte: a=7, b=9, c=10, d,f,h=8, e=13, g=1

5. Diskussion

5.1. Hauptergebnisse

Es wurden 83 Patienten im Mittel vier Monate (Mdn, IQR [3,6]) nach ITS-Entlassung untersucht: 60,2% Männer im mittleren Alter von 64 Jahren (Mdn, IQR [56,71]). Die mittlere ITS-Liegedauer war 10 Tage (Mdn, IQR [4,19]) und zwei Drittel der Patienten wurden künstlich beatmet. Bis auf einen leicht höheren durchschnittlichen PTSS-10-Summenwert in der Follow-Up-Untersuchung beim Einschluss (Mdn:19; IQR [15,26] bzw. Mdn:17; IQR [12,23]) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen ein- und ausgeschlossenen Patienten. Die Prävalenz von PTBS lag in der Stichprobe bei 12,1%. Weitere 7,3% der Patienten zeigten eine subklinische Symptomatik. Alle drei Fragebögen wiesen eine sehr gute interne Konsistenz ($\alpha > 0,80$) und eine gute Kriteriumsvalidität auf. Unter Verwendung der empfohlenen und der ermittelten Cut-off-Werte erzielte die PTSS-14 (Cut-off 40 bzw. 38) die beste diagnostische Validität mit einer Sensitivität von 80% bzw. 90% und einer Spezifität von 92% (für beide Cut-off-Werte). Die Ergebnisse der PTSS-10 und PCL-5 waren schlechter, die ermittelten Cut-off-Werte unterschieden sich stark von den empfohlenen und oft verwendeten Werten. Als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTBS konnten eine psychische Vorerkrankung (korrigiertes $R^2=18,4\%$) sowie ein junges Alter des Patienten (korrigiertes $R^2=4\%$) ermittelt werden. Das Geschlecht hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der PTBS, ebenso wie die Dauer der ITS-Behandlung, der maximale SOFA-Score als Surrogatparameter für die Schwere der Sepsis und das Vorliegen eines Deliriums während der intensivmedizinischen Behandlung. Es konnte ferner ein starker Zusammenhang zwischen PTBS-Symptomschwere nach CAPS-5 und psychischen Begleiterecheinungen nach BSI-18 (Ängstlichkeit, Depressivität, Somatisierung, GSI) belegt werden, insbesondere zwischen PTBS und allgemeiner psychischer Belastung (GSI) und Depressivität.

5.2. Einschränkungen

Die Ergebnisse dieser Studie sind unter Berücksichtigung verschiedener methodischer Einschränkungen zu interpretieren. Die Stichprobe der Studie war mit 83 Patienten relativ klein und die Konfidenzintervalle in den ROC- Analysen daher vergleichsweise breit. Die Prävalenz der posttraumatischen Belastungsstörung war mit 12% niedrig (nur 10 der 83 Patienten hatten eine voll ausgeprägte PTBS), wenngleich

sie mit der in anderen Studien gefundenen PTBS-Prävalenz vergleichbar war. Die geringe PTBS-Prävalenz könnte möglicherweise die Ergebnisse, besonders die prädiktiven Werte, beeinflusst haben. Darüber hinaus muss die Möglichkeit eines Selektionsbias in Betracht gezogen werden, da die Stichprobe aus Patienten bestand, die mit der Teilnahme an der Zusatzstudie einverstanden waren. Im Vergleich zwischen den ein- und ausgeschlossenen Patienten fand sich ein signifikanter Unterschied in der initialen PTBS-Symptomschwere. Die teilnehmenden Patienten wiesen einen höheren PTSS-10-Summenscore auf, d.h. sie hatten im Durchschnitt eine stärker ausgeprägte Symptomatik beim Einschluss in die Zusatzstudie.

Da diese Zusatzstudie eine Querschnittsstudie war, konnte die Test-Retest-Reliabilität für die PTSS-14 und PCL-5 nicht untersucht werden (beide Instrumente wurden nur einmal eingesetzt). Die PTSS-10 wurde im Rahmen der MSC-Studie unter anderen Umständen durchgeführt: die Erfassung der PTBS-Symptomatik war nur ein Interview-Bestandteil neben vielen anderen (z.B. sozioökonomischer Status, Schmerzen, Lebensqualität) und andere Interviewer führten das Gespräch mit den Patienten. Dies zeigte sich auch in den Korrelationen der PTSS-10-Werte zu den jeweiligen Messzeitpunkten: diese waren zwischen den Follow-Up-Untersuchungen im Rahmen der MSC-Studie stärker als zwischen dem Interview und den MSC-Follow-Up-Untersuchungen.

5.3. Übertragbarkeit

In dieser Studie wurde eine Stichprobe untersucht, die repräsentativ für Sepsispatienten in deutschen Intensivstationen angesehen werden kann. Laut epidemiologischen Studien sind meistens ältere Patienten betroffen und Männer etwas häufiger als Frauen (Heublein et al. 2013, Fleischmann et al. 2016, Werdan et al. 2016). Dies zeigte sich auch in den Merkmalen unserer Stichprobe: die Mehrheit der Teilnehmer (60%) waren Männer, das mittlere Alter betrug 64 Jahre. Die Vergleichbarkeit der Altersverteilung in dieser Zusatzstudie mit der altersabhängigen Inzidenz der Sepsis bzw. des septischen Schocks in Deutschland wird in zwei Abbildungen im Anhang dargestellt (siehe Anhang C2, Abb. 5 und 6). Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse dieser Zusatzstudie ist jedoch auf Patienten beschränkt, die auf einer deutschen Intensivstation behandelt wurden. Daher können die Befunde nicht auf andere Länder übertragen werden. Da ausschließlich die intensivmedizinisch behandelte Sepsis als Traumaereignis betrachtet wurde, beschränkt

sich die Aussagekraft der Studie auf Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsstörung nach intensivmedizinischer Behandlung einer Sepsis.

5.4. Interpretation

5.4.1. Primäres Studienziel - Reliabilität und Validität der Screening-Instrumente

Das primäre Ziel dieser Arbeit war die Validierung verschiedener Screening-Instrumente für die Diagnostik der posttraumatischen Belastungsstörung nach DSM-5. Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie (Mitteldeutsche Sepsiskohorte) wurde in dieser Zusatzstudie an einer Teilstichprobe von Patienten das strukturierte klinische Interview CAPS-5 als Goldstandard zur Diagnostik der PTBS verwendet und drei Fragebögen (PTSS-10, PTSS-14 und PCL-5) vergleichend eingesetzt. Die deutschen Versionen der Fragebögen wurden Patienten vorgelegt, die eine in Jena intensivmedizinisch behandelte Sepsis hatten und in die MSC-Studie eingeschlossen wurden. 83 Patienten standen für die Auswertung zur Verfügung. Die Prävalenz der PTBS betrug 12,1% und weitere 7,3% der Patienten zeigten eine subklinische Manifestation der PTBS.

Die interne Konsistenz als Maß der Reliabilität wurde mittels Cronbach's Alpha ermittelt. Bei den drei Fragebögen ließ sich eine zufriedenstellende Reliabilität nachweisen. Am besten schnitt die PCL-5 mit einer exzellenten internen Konsistenz (Cronbach's $\alpha > 0,90$) ab, die zwei anderen Fragebögen (PTSS-10 und PTSS-14) zeigten eine gute interne Konsistenz ($\alpha > 0,80$).

Da die PTSS-10 auch im Rahmen der MSC-Studie in allen Follow-Up-Untersuchungen erfasst wurde, konnte die Test-Retest-Reliabilität der PTSS-10 mittels Spearman-Korrelation ermittelt werden. Die Übereinstimmung der Testwerte zwischen den einzelnen Messzeitpunkten war akzeptabel und am stärksten zwischen den Follow-Up-Untersuchungen im Rahmen der MSC-Studie.

Die Summerwerte der drei Fragebögen wurden mittels Spearman-Korrelation mit dem Summenwert des klinischen Interviews (CAPS-5) als Goldstandard verglichen, um die Kriteriumsvalidität zu beurteilen. Die PCL-5 wurde von der American Psychiatric Association parallel mit dem CAPS-5 entwickelt und enthält dieselben 20 Symptome, daher weist dieser Fragebogen hohe konzeptionelle Übereinstimmung mit dem Interview auf. In dieser Zusatzstudie zeigte die PCL-5 wie erwartet die höchste Kriteriumsvalidität ($\rho = 0,90$), gefolgt von PTSS-14 mit $\rho = 0,82$. Unter den Fragebögen

war die Korrelation zwischen PTSS-10 und PTSS-14 am höchsten ($p=0,98$), was nicht verwundert, da zehn Items der PTSS-14 denen der PTSS-10 entsprechen.

Die interne Konsistenz und die Kriteriumsvalidität der PTSS-14 waren nicht so hoch wie die der PCL-5, aber in Zusammenschau aller Ergebnisse erwies sich die kürzere PTSS-14 als besser. Für die Beurteilung der internen Validität wurden ROC-Analysen durchgeführt. Die drei Fragebögen zeigten nahezu ideale Flächen unter der Kurve ($AUC > 0,9$). Die optimalen Cut-off-Werte für die drei Fragebögen wurden ermittelt. Am besten schnitt die PTSS-14 mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 91,8% bei einem Cut-off-Wert von 38 Punkten ab. Das kann folgendermaßen interpretiert werden: 90% der erkrankten Patienten werden mit diesem Screening-Instrument erkannt und nahezu 92% der nicht-erkrankten Patienten haben ein richtig negatives Ergebnis. Der Anteil an falsch positiven Ergebnissen ist klein (ca. acht Prozent in dieser Arbeit), was zu einer Verminderung der Überdiagnostik führen könnte. Allerdings muss dazu auch der positive prädiktive Wert (PPV) bewertet werden, der mit 60% in dieser Zusatzstudie niedrig ausfiel. Dieser Wert bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit bei einem positiven Ergebnis tatsächlich eine PTBS zu haben nur 60% ist. Wie oben schon erwähnt, hängt der PPV stark von der Prävalenz der Erkrankung ab. Der Grund für diesen niedrigen Wert könnte demnach auch die geringe Prävalenz von PTBS nach Sepsis in dieser Arbeit sein.

Die PCL-5 hatte bei einem Cut-off-Wert von 22 eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 93,2%. Der optimale Cut-off-Wert der PTSS-10 lag bei 29 mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 90,4%.

Alle drei Fragebögen zeigten einen mittelgroßen positiven prädiktiven Wert (Werte zwischen 53% und 62%) und einen großen negativen prädiktiven Wert (über 97%). Anhand der Wahrscheinlichkeitsverhältnisse ($LR+/-$) zeigte sich eine hohe diagnostische Evidenz. Die Treffergenauigkeit (accuracy) war für die PTSS-14 und die PCL-5 ebenfalls exzellent.

Es konnte ferner belegt werden, dass sich Patienten mit und ohne PTBS (Diagnostik nach CAPS-5) in den Summenwerten aller drei Fragebögen signifikant ($p < 0,001$) voneinander unterscheiden. Die entsprechenden standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Effektstärke Cohen's d) für den Unterschied zwischen den Gruppen lässt sich als großer Effekt interpretieren ($d > 0,8$).

5.4.2. Vergleich der Ergebnisse mit denen aus Referenzstudien

Die Unterschiede zwischen dieser und anderen Studien könnten durch die kleine Stichprobe und niedrige Prävalenz in der vorliegenden Untersuchung begründet sein. Die Diskrepanz zwischen den Cut-off-Werten könnte an den unterschiedlichen Studienbedingungen liegen und z.B. durch unterschiedliche Merkmale der Studienpopulationen verursacht sein.

Die Studie zur Validierung der PCL-5 hatte eine große Fallzahl ($n=341$) und eine hohe PTBS-Prävalenz von 60,7%. Die Untersuchung war hierbei nicht auf ein bestimmtes Traumaereignis beschränkt, aber als Goldstandard wurde wie in dieser Zusatzstudie das klinische Interview CAPS-5 verwendet (Kruger-Gottschalk et al. 2017). Der Cut-off-Wert lag bei 33 mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 68%. Relevant für die klinische Praxis ist jedoch auch die Möglichkeit, eine subklinische Manifestation der PTBS im Screening entdecken zu können. Mit dem niedrigeren Cut-off-Wert von 22 scheint die PCL-5 dafür geeignet zu sein. In dieser Zusatzstudie hätte die PCL-5 mit dem empfohlenen Cut-off-Wert (33) eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 96%.

Die Validierung der PTSS-10 für die diagnostischen Kriterien von DSM-IV erfolgte mit einer Stichprobe von 52 und die Prävalenz der PTBS war 25% (Stoll et al. 1999). Die eingeschlossenen Patienten wurden in einer deutschen Intensivstation mit einem akuten Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) behandelt. Als Goldstandard wurde das standardisierte klinische Interview SKID-IV verwendet. Der optimale Cut-off-Wert lag bei 35 mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 97,5%. In dieser Zusatzstudie hätte die PTSS-10 mit dem empfohlenen Cut-off-Wert (35) eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 96%. Die Ergebnisse zur PTSS-10 in dieser Studie waren im Vergleich zu den anderen Fragebögen schlechter. Trotz einer hohen Übereinstimmung mit PTSS-14 ($p=0,98$) schnitt die PTSS-14 viel besser ab. Die vier zusätzlichen Items erhöhen nicht erheblich den Aufwand, der für die Durchführung des Screenings notwendig ist und erfassen die für die PTBS grundlegende Symptomklasse „Wiedererleben“. Aus diesen Gründen kann die PTSS-10 nicht als Screening-Instrument für die PTBS nach DSM-5-Kriterien in Folge einer Sepsis empfohlen werden.

Die zwei vorliegenden Studien zur Validierung der PTSS-14 für die diagnostischen Kriterien von DSM-IV – zum einen der englischen Version (Twigg et al. 2008) und zum anderen der deutschen Version (Radtke et al. 2010) – hatten kleinere Studienproben (n=56 bzw. n=86) und fanden eine Prävalenz der posttraumatischen Belastungsstörung von 16,0% bzw. 12,7%. In beiden Studien wurde ein Selbstbeurteilungsfragebogen, die Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS), als Goldstandard verwendet. Die Studienpopulationen bestanden aus Patienten, die eine ITS-Behandlung bzw. eine Operation unter Allgemeinanästhesie in den letzten Monaten hatten. Der Cut-off-Wert lag bei 45 bzw. 40 mit einer Sensitivität von 86% bzw. 82% und einer Spezifität von 97% bzw. 92%. In dieser Zusatzstudie hätte die PTSS-14 mit den empfohlenen Cut-off-Werten (45/40) eine Sensitivität von 70%/80% und eine Spezifität von 95%/92%. Die Ergebnisse aus dieser und den genannten Studien zur PTSS-14 sind vergleichbar. Die Sensitivität und Spezifität war in allen Studien hoch, deshalb kann der Einsatz dieses Fragebogens als Screening-Instrument für die PTBS empfohlen werden.

5.4.3. Sekundäre Studienziele

Als sekundäre Ziele der Zusatzstudie wurden der Einfluss bestimmter Risikofaktoren auf die Entwicklung der PTBS und der Zusammenhang zwischen der PTBS-Symptomschwere und der psychischen und körperlichen Belastung der Patienten nach Sepsis bzw. septischem Schock untersucht. In diesem Schritt wurden die Daten (PTBS-Symptomschwere bzw. Diagnose) vom klinischen Interview CAPS-5 verwendet.

5.4.3.1. Risikofaktoren

Die Kenntnis über Risikofaktoren für die Entwicklung der PTBS ist aufgrund der hohen Prävalenz der PTBS und der steigenden Anzahl von Patienten, die die Sepsis bzw. den septischen Schock überleben, von großer Bedeutung. Auf diese Weise kann eine gezielte Frühdiagnostik in bestimmten Risikogruppen durchgeführt werden.

Die in dieser Zusatzstudie untersuchten sechs Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTBS wurden ausgewählt, da ihr Einfluss in anderen Studien belegt oder kontrovers diskutiert wurde. Das Vorhandensein psychischer Vorerkrankungen hatte wie erwartet einen großen Einfluss auf die Entwicklung der Symptomatik. Das Geschlecht wies in dieser Zusatzstudie keinen signifikanten Einfluss auf, wobei man

berücksichtigen muss, dass die Kombination von niedriger Prävalenz der PTBS und einem größeren Anteil männlicher Patienten dazu geführt haben könnte (in anderen Studien waren Frauen signifikant häufiger betroffen) (Jaenichen et al. 2012, Schandl et al. 2012). Das Alter zeigte einen kleinen, aber signifikanten Einfluss, wobei jüngere Menschen ein höheres Risiko hatten. Die Altersverteilung in der Studie könnte dieses Ergebnis beeinflusst haben, weil die meisten Patienten älter waren (Mdn=64, IQR [56,71]). Da männliches Geschlecht und höheres Lebensalter Risikofaktoren für die Sepsis bzw. den septischen Schock sind (Fleischmann et al. 2016), wären wahrscheinlich größere Stichproben nötig, um einen signifikanten Einfluss der Faktoren für die Entwicklung der PTBS nachweisen zu können.

Die anderen drei ausgewählten Risikofaktoren – Dauer der intensivmedizinischen Behandlung, maximaler SOFA-Score als Surrogatparameter für die Schwere der Sepsis und das Vorliegen eines Delirs zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Symptomschwere der PTBS.

Die Ergebnisse dieser Zusatzstudie entsprechen denen aus der Metaanalyse von Parker et al. (2015). Psychische Vorerkrankungen hatten einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung der PTBS. Das Geschlecht, Alter, Vorliegen eines Delirs und die Dauer der ITS-Behandlung wiesen dagegen keinen signifikanten Einfluss auf.

5.4.3.2. Begleitscheinungen

Mit einer posttraumatischen Belastungsstörung können andere Erkrankungen einhergehen. Vorliegende Studien untersuchten insbesondere komorbide psychische Erkrankungen wie Depression, Angststörungen und Substanzmissbrauch, die oft zusammen mit einer PTBS vorkommen (Kapfhammer 2016, Werdan et al. 2016, Wintermann et al. 2018a). Im Spezialfall von intensivmedizinisch behandelten Patienten mit PTBS sollte insbesondere der Medikamentenmissbrauch im Auge behalten werden, weil es sich hier zum Teil auch um körperlich schwer kranke Patienten handelt, die längerfristig medizinisch betreut werden und einen leichten Zugang zu Medikamenten haben, z.B. Schmerzmittel, Schlafmittel usw. Aus diesem Grund sollten bei der Diagnostik der posttraumatischen Belastungsstörung die häufigen Begleitscheinungen, die auch therapiebedürftig sein könnten, berücksichtigt werden.

In dieser Zusatzstudie wurde der Zusammenhang zwischen der Symptomschwere der PTBS nach CAPS-5 und dem Auftreten bestimmter Begleitscheinungen, die in der

MSC-Studie erfasst wurden, analysiert. Die allgemeine psychische Belastung (BSI-18 Global Severity Index) wies eine große positive Korrelation mit der PTBS-Symptomschwere ($\rho=0,62$) auf. Die drei Formen der psychischen Belastung – Depressivität, Ängstlichkeit und Somatisierung, die mittels BSI-18 erfasst werden können, zeigten moderate Korrelationen ($\rho=0,40-0,59$). Die körperliche Belastung und der subjektiv empfundene Gesundheitszustand hatten keinen signifikanten bzw. nur einen schwachen Zusammenhang mit der PTBS-Symptomschwere. Die Patienten schätzten ihren Gesundheitszustand eher als hoch ein und waren im Alltag im Durchschnitt nicht stark körperlich eingeschränkt. Für nachfolgende Studien wäre zusätzlich eine genauere Beurteilung des Zusammenhangs zwischen PTBS und Schmerz interessant.

Ähnlich fielen auch die Ergebnisse zu den Unterschieden zwischen Patienten mit und ohne PTBS-Belastung (voll ausgeprägte und subklinische Manifestation der PTBS) im Hinblick auf die Begleiterscheinungen aus. Die zwei Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den subjektiven Gesundheitszustand und die körperliche Belastung. Dagegen waren erwartungsgemäß die Summenwerte für Ängstlichkeit, Depressivität, Somatisierung und die allgemeine psychische Belastung der Patienten mit PTBS-Belastung signifikant höher. Die Unterschiede in der allgemeinen psychischen Belastung und in der Depressivität sind dabei zum ersten Messzeitpunkt als großer Effekt (Cohen's $d>8$) zu interpretieren und nahmen im Verlauf (von t_1 zu t_3) in der Größe des Effekts zu. Hier muss der Einfluss von Veränderungen in der PTBS-Symptomschwere berücksichtigt werden. Das klinische Interview wurde im Zeitraum zwischen den Follow-Up-Untersuchungen durchgeführt. Es wäre denkbar, dass sich die Symptome der posttraumatischen Belastungsstörung im Verlauf verschlechterten und damit auch die allgemeine psychische Belastung und der subjektiv empfundene Gesundheitszustand.

In einer Studie von Jaenichen et al. wurden die körperlichen und psychischen Langzeitfolgen nach intensivmedizinischer Behandlung einer Sepsis untersucht (Jaenichen et al. 2012). Im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verdacht auf PTBS zeigten sich im Gegensatz zu dieser Zusatzstudie signifikant stärkere körperliche Beschwerden bei Patienten mit klinisch relevanter PTBS-Symptomatik. Dabei wurde zur Erfassung der PTBS-Symptomatik die PTSS-10 und zur Erfassung der körperlichen Beschwerden die Kurzform des Giessener Beschwerdeboogens (GBB-24) verwendet.

Die Lebensqualität nach intensivmedizinischer Behandlung wurde in vielen Studien untersucht und ein negativer Einfluss der PTBS darauf konnte in einigen davon beobachtet werden (Sukantarat et al. 2007, Myhren et al. 2010, Parker et al. 2015). In den genannten Studien wurden allerdings unterschiedliche Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität, der körperlichen Beschwerden und der psychischen Belastung (nicht nur PTBS, sondern auch Depression, Angststörungen) verwendet.

5.4.4. Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Stand der Forschung

In den letzten Jahrzehnten wurden viele Studien mit dem Schwerpunkt psychische Folgen der Sepsis und der intensivmedizinischen Behandlung durchgeführt. Das Forschungsinteresse am Thema dieser Arbeit, dem Screening auf psychische Belastung nach intensivmedizinischer Behandlung, zeigt dessen Bedeutung für die klinische Praxis. Die betroffenen Patienten können von einem standardisierten Ablauf eines Screenings profitieren, indem sie frühzeitig identifiziert und therapiert werden. Im Folgenden soll – unter Berücksichtigung der eigenen Befunde - ein Überblick über die Ergebnisse von Studien gegeben werden, die aktuell in Forschungskreisen diskutiert werden. Dabei sollen drei wesentliche Endpunkte berücksichtigt werden: (1) die Validierung von Screening-Instrumenten zur Früherkennung von PTBS (primäres Ziel auch dieser Arbeit), (2) die Validierung von Instrumenten zur Identifizierung von Risikogruppen für die Entwicklung einer PTBS, und (3) die Untersuchung der Effektivität unterschiedlicher Maßnahmen zur Prävention von psychischen ITS-Folgen unter anderem der PTBS.

(1) In einer Studie von November 2017 wurde die revidierte Impact of Event Scale (IES-R) als Screening-Instrument für die PTBS nach intensivmedizinischer Behandlung empfohlen (Needham et al. 2017). Als ein Nachteil dieser Zusatzstudie könnte die Auswahl anderer Fragebögen betrachtet werden, was zur größeren Heterogenität der Screening-Instrumente führen könnte. Allerdings wurde die genannte Studie erst nach Beginn unserer Rekrutierung publiziert und in der Studie ging es speziell um das Screening von PTBS bei Patienten, die ein akutes Lungenversagen überlebt haben. Die in dieser Zusatzstudie untersuchten Fragebögen PTSS-10 und PTSS-14 werden sehr oft in klinischen Studien im intensivmedizinischen Setting und in der Praxis verwendet (Davydow et al. 2008, Parker et al. 2015). Die PCL-5 ist zudem der einzige Fragebogen, der bislang für das DSM-5 validiert wurde (Kruger-Gottschalk et al. 2017).

(2) In den letzten Jahren wurden Studien durchgeführt, die Instrumente zum frühzeitigen Screening auf psychische Erkrankungen nach intensivmedizinischer Behandlung untersuchen. In einer 2014 publizierten Studie von Wade et al. wurde die Entwicklung und Validierung eines Fragebogen zum Screening auf akute psychische Belastung im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung und auf Risiko für die Entwicklung psychischer Erkrankungen nach der Entlassung vorgestellt. Dieses Screening-Instrument wurde Intensive Care Psychological Assessment Tool (IPAT) genannt und enthielt in der finalen Version 10 Items mit Fragen zu psychischem Stress, deliranter Symptomatik, Stimmung, Kontrolle und Unterstützung. Um die prädiktive Validität des IPAT für die spätere Entwicklung von psychischer Belastung zu untersuchen, wurden drei Monate nach der Entlassung von der ITS Fragebögen zur Beurteilung von PTBS, Depression und Angststörungen eingesetzt. Die prädiktive Qualität des IPAT war allerdings nicht zufriedenstellend mit einer Sensitivität von 57% und einer Spezifität von 69%. Die Studie war monozentrisch und hatte eine Studiengröße von 166 Patienten, von denen 106 die Fragebögen zum drei-Monats-Follow-Up ausgefüllt haben (Wade et al. 2014).

Vier Jahre später wurde eine multizentrische, multinationale prospektive Kohortenstudie mit ähnlichen Zielen publiziert. Milton et al. entwickelten und validierten ein Screening-Instrument, das in den Intensivstationen eingesetzt werden kann, um das Risiko für die Entwicklung psychischer Belastung nach der ITS-Entlassung einzuschätzen. Dazu wurden in einem drei-Monats-Follow-Up validierte Fragebögen für Depressivität/Ängstlichkeit (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) und PTBS (PTSS-14) für die Einschätzung der psychischen Belastung verwendet. Vier der untersuchten Risikofaktoren wurden für das entwickelte Screening-Instrument berücksichtigt: depressive Symptomatik, traumatische Erinnerungen, fehlende soziale Unterstützung und Alter der Patienten. In dieser Studie wurden 572 Patienten eingeschlossen und 78% davon nahmen auch an der Follow-Up-Untersuchung teil (Milton et al. 2018).

(3) In großen multizentrischen randomisierten kontrollierten Studien (RCT, randomized controlled trial) wurde die Effektivität präventiver Maßnahmen zur Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Vermeidung psychischer Erkrankungen wie PTBS nach intensivmedizinischer Behandlung untersucht. Die

Patienten in den Kontrollgruppen bekamen jeweils die Standardbehandlung ohne zusätzliche Intervention.

In der RAPIT-Studie von Jensen et al. hatten die Patienten in der Interventionsgruppe zusätzlich drei Gespräche mit ausgebildeten Studienschwestern im ersten Jahr nach der Entlassung von der ITS. In diesen Gesprächen wurden unterschiedliche psychotherapeutische Techniken verwendet und die Behandlung auf der Intensivstation thematisiert (Jensen et al. 2016).

In einer deutschen multizentrischen Studie (SMOOTH) wurde die Wirksamkeit einer intensivierten Sepsis-Nachsorge mit Schulung der Patienten und ihrer Hausärzte und mit regelmäßigen Kontrollen von Lebensqualität und psychischer Belastung mittels Selbstbeurteilungsfragebögen untersucht (Schmidt et al. 2016).

Die POPPI-Studie von Wade et al. führte in der Interventionsgruppe bei Nachweis von akutem Stress auf der ITS (ermittelt mittels IPAT) Patientengespräche mit geschulten Studienschwestern während der intensivmedizinischen Behandlung durch, die Techniken aus der kognitiven Verhaltenstherapie beinhalteten. Außerdem wurden auf den Interventionsstationen Maßnahmen zur Stressreduktion verwendet. Das primäre Endziel war die Reduktion der PTBS-Symptomschwere nach der intensivmedizinischen Behandlung (Wade et al. 2019).

Keine der Interventionen in diesen drei randomisierten kontrollierten Studien zeigte einen Effekt auf die Lebensqualität oder auf die posttraumatische Belastungsstörung. Verschiedene Gründe für diese Ergebnisse wurden genannt, unter anderem eine gute ambulante Standardbehandlung der Patienten nach der Entlassung von der ITS, die schwierige Umsetzung der präventiven Maßnahmen im Alltag auf der Intensivstation sowie ein zu früher Zeitpunkt der Interventionen.

Es liegen nur wenige randomisierte kontrollierte Studien vor, die die Wirksamkeit von Interventionen zur Reduktion einer PTBS-Symptomatik nach intensivmedizinischer Behandlung untersuchen. Der Einsatz eines sogenannten ITS-Tagebuchs wies in einer solchen Studie einen positiven Effekt auf die Entwicklung der PTBS auf. Während der ITS-Behandlung wurden Notizen und Fotos von den Krankenschwestern und Angehörigen in einem Tagebuch gesammelt und nach einem Gespräch und Erläuterung der Informationen darin den Patienten gegeben. Sowohl die Patienten als auch die Angehörigen fanden das Tagebuch hilfreich. Die Tagebücher führten zu einer

signifikanten Reduktion der PTBS-Inzidenz drei Monate nach der Entlassung, ermittelt mittels Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS) (5% vs. 13% in der Kontrollgruppe). In dieser Studie wurde außerdem die PTSS-14 vor und nach der Intervention von den Patienten ausgefüllt und im Verlauf zeigte sich eine Reduktion der PTBS-Symptomatik bei den Patienten, die zum ersten Messzeitpunkt ein hohes PTSS-14-Summenscore hatten (Jones et al. 2010). Allerdings wurde einige Jahre später eine Metaanalyse durchgeführt, die zu dem Ergebnis kam, dass zurzeit nur minimale Evidenz (wenig RCT-Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen) zu positiven und negativen Effekten von ITS-Tagebüchern für Patienten und Angehörige vorliegt (Ullman et al. 2015).

Aktuell wird in einer randomisierten kontrollierten Studie (REPAIR) die Wirksamkeit einer Internet-basierten kognitiv behavioralen Schreibtherapie zur Reduktion der PTBS-Symptomatik nach intensivmedizinischer Behandlung einer Sepsis geprüft. Zur PTB-Diagnostik kommt dabei die PCL-5 zum Einsatz (Gawlytta et al. 2017a).

An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass im Rahmen von Studien, in denen psychische Störungen untersucht werden, die DSM-Kriterien verwendet werden. Daher erfolgte in dieser Studie die Validierung der Fragebögen anhand der DSM-5-Kriterien. In der klinischen Praxis werden die Diagnosen jedoch meist anhand eines anderen Klassifikationssystems verschlüsselt. Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) ist das wichtigste, weltweit anerkannte Klassifikationssystem für medizinische Diagnosen, darunter auch psychiatrische Diagnosen. Aktuell wird eine neue Auflage entwickelt– die ICD-11. Sie soll im Mai 2019 durch die Weltgesundheitsversammlung (World Health Assembly, WHA) verabschiedet werden und am 1. Januar 2022 in Kraft treten. In dieser neuen Version werden Veränderungen auch in den Kriterien für die Diagnosestellung einer posttraumatischen Belastungsstörung erwartet.

5.5. Fazit

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, ein zuverlässiges und präzises Screening-Instrument zu identifizieren, das den aktuellen diagnostischen Kriterien der PTBS gerecht wird und gleichzeitig einen geringen Zeitaufwand verlangt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die PTSS-14 eine hohe Reliabilität und Validität zeigte und von den drei ausgewählten Fragebögen am besten abschnitt. Die PTSS-14 kann daher als ökonomisches, aber auch valides und zuverlässiges Instrument für die Früherkennung von PTBS empfohlen werden.

In dieser Studie wurde die PTSS-14 erstmals an einem klinisch-diagnostischen Interview validiert. In der Zukunft sollte die PTSS-14 auch an anderen Patientengruppen untersucht werden, die von der posttraumatischen Belastungsstörung betroffen sind, um die Befunde dieser Studie zu untermauern. In dieser Zeit kann dieses Screening-Instrument in Studien mit Patienten nach Sepsis bzw. nach intensivmedizinischer Behandlung verwendet werden.

Psychische Vorerkrankungen sind ein bedeutsamer Risikofaktor für die Entwicklung einer PTBS, daher sollte diese Risikogruppe auch nach Sepsis bzw. intensivmedizinischer Behandlung in regelmäßigen Abständen auf das Vorliegen einer relevanten Symptomatik untersucht werden. Bei der Diagnostik der PTBS nach Sepsis sollten auch mögliche Begleiterscheinungen wie zum Beispiel Depressivität oder Ängstlichkeit berücksichtigt werden. In der klinischen Praxis könnte die PTSS-14 nach der Entlassung von der Intensivstation in der Rehaklinik und beim Hausarzt durchgeführt werden, evtl. mit Fokus auf die Risikogruppen, damit die Symptomatik verfolgt und eine Therapie frühzeitig eingeleitet werden kann.

6. Literatur- und Quellenverzeichnis

- American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Aufl. Washington: American Psychiatric Publishing.
- Bienvenu OJ, Gellar J, Althouse BM, Colantuoni E, Sricharoenchai T, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Dennison CR, Pronovost PJ, Needham DM. 2013. Post-traumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year prospective longitudinal study. *Psychol Med*, 43 (12):2657-2671.
- Bovin MJ, Marx BP, Weathers FW, Gallagher MW, Rodriguez P, Schnurr PP, Keane TM. 2016. Psychometric properties of the PTSD Checklist for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition (PCL-5) in veterans. *Psychol Assess*, 28 (11):1379-1391.
- Cwik JC, Woud ML. 2015. German version of the Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5) Interview available from the Mental Health Research and Treatment Center Bochum at <http://www.kli.psy.ruhr-uni-bochum.de>.
- Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ. 2008. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*, 30 (5):421-434.
- EuroQol G. 1990. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16 (3):199-208.
- Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. 2016. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*, 113 (10):159-166.
- Franke GH, Jaeger S, Glaesmer H, Barkmann C, Petrowski K, Braehler E. 2017. Psychometric analysis of the brief symptom inventory 18 (BSI-18) in a representative German sample. *BMC Med Res Methodol*, 17 (1):14.
- Friedman MJ, Resick PA, Bryant RA, Brewin CR. 2011. Considering PTSD for DSM-5. *Depress Anxiety*, 28 (9):750-769.
- Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. 2012. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen*, 141 (1):2-18.
- Gawlytta R, Niemeyer H, Bottche M, Scherag A, Knaevelsrud C, Rosendahl J. 2017a. Internet-based cognitive-behavioural writing therapy for reducing post-traumatic stress after intensive care for sepsis in patients and their spouses (REPAIR): study protocol for a randomised-controlled trial. *BMJ Open*, 7 (2):e014363.
- Gawlytta R, Wintermann GB, Bottche M, Niemeyer H, Knaevelsrud C, Rosendahl J. 2017b. [Posttraumatic stress disorder after intensive care : Prevalence, risk factors, and treatment]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*.
- Heublein S, Hartmann M, Hagel S, Hutagalung R, Brunkhorst FM. 2013. Epidemiology of sepsis in German hospitals derived from administrative databases. *Infection*, 41:S71-S72.
- Horowitz M, Wilner N, Alvarez W. 1979. Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med*, 41 (3):209-218.
- Ibrahim H, Ertl V, Catani C, Ismail AA, Neuner F. 2018. The validity of Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5) as screening instrument with

- Kurdish and Arab displaced populations living in the Kurdistan region of Iraq. *BMC Psychiatry*, 18 (1):259.
- Jaenichen D, Brunkhorst FM, Strauss B, Rosendahl J. 2012. [Physical and mental long-term sequelae following intensive care of severe sepsis in patients and relatives]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 62 (9-10):335-343.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. 1994. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, 271 (9):703-707.
- Jensen JF, Egerod I, Bestle MH, Christensen DF, Elklit A, Hansen RL, Knudsen H, Grode LB, Overgaard D. 2016. A recovery program to improve quality of life, sense of coherence and psychological health in ICU survivors: a multicenter randomized controlled trial, the RAPIT study. *Intensive Care Med*, 42 (11):1733-1743.
- Jones C, Backman C, Capuzzo M, Flaatten H, Rylander C, Griffiths RD. 2007. Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: a hypothesis generating study of diversity in care. *Intensive Care Med*, 33 (6):978-985.
- Jones C, Backman C, Capuzzo M, Egerod I, Flaatten H, Granja C, Rylander C, Griffiths RD, group R. 2010. Intensive care diaries reduce new onset post traumatic stress disorder following critical illness: a randomised, controlled trial. *Crit Care*, 14 (5):R168.
- Kapfhammer HP. 2016. Depressive, anxiety and posttraumatic stress disorders as long-term sequelae of intensive care treatment. *Nervenarzt*, 87 (3):253-263.
- Kiekkas P, Theodorakopoulou G, Spyrtos F, Baltopoulos GI. 2010. Psychological distress and delusional memories after critical care: a literature review. *Int Nurs Rev*, 57 (3):288-296.
- Kruger-Gottschalk A, Knaevelsrud C, Rau H, Dyer A, Schafer I, Schellong J, Ehring T. 2017. The German version of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): psychometric properties and diagnostic utility. *BMC Psychiatry*, 17 (1):379.
- Lawton MP, Brody EM. 1969. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9 (3):179-186.
- Lenhard W, Lenhard A. 2016. Berechnung von Effektstärken. Abgerufen unter: <https://www.psychometrica.de/effektstaerke.html>: Dettelbach: Psychometrica. DOI: 10.13140/RG.2.1.3478.4245.
- Liedl A, Knaevelsrud C. 2008. PTBS und chronische Schmerzen:Entstehung, Aufrechterhaltung und Zusammenhang. *Der Schmerz* 2008.
- Mahoney FI, Barthel DW. 1965. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*, 14:61-65.
- Milton A, Schandl A, Soliman IW, Meijers K, van den Boogaard M, Larsson IM, Brorsson C, Ostberg U, Oxenboll-Collet M, Savilampi J, Paskins S, Bottai M, Sackey PV. 2018. Development of an ICU discharge instrument predicting psychological morbidity: a multinational study. *Intensive Care Medicine*, 44 (12):2038-2047.

- Myhren H, Ekeberg O, Stokland O. 2010. Health-related quality of life and return to work after critical illness in general intensive care unit patients: a 1-year follow-up study. *Crit Care Med*, 38 (7):1554-1561.
- Needham DM, Sepulveda KA, Dinglas VD, Chessare CM, Friedman LA, Bingham CO, 3rd, Turnbull AE. 2017. Core Outcome Measures for Clinical Research in Acute Respiratory Failure Survivors. An International Modified Delphi Consensus Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 196 (9):1122-1130.
- Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. 2012. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*, 40 (2):502-509.
- Pai A, Suris AM, North CS. 2017. Posttraumatic Stress Disorder in the DSM-5: Controversy, Change, and Conceptual Considerations. *Behav Sci (Basel)*, 7 (1).
- Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM. 2015. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis. *Crit Care Med*, 43 (5):1121-1129.
- Radtke FM, Franck M, Drews T, Weiss-Gerlach E, Twigg E, Harbeck-Seu A, Krampe H, Spies CD. 2010. [The Post-Traumatic Stress Syndrome 14-Questions Inventory (PTSS-14) - Translation of the UK-PTSS-14 and validation of the German version]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 45 (11-12):688-695.
- Raphael B, Lundin T, Weisaeth L. 1989. A Research Method for the Study of Psychological and Psychiatric Aspects of Disaster. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, Vol. 80 (Suppl. No. 353).
- Resick PA, Miller MW. 2009. Posttraumatic stress disorder: anxiety or traumatic stress disorder? *J Trauma Stress*, 22 (5):384-390.
- Rosendahl J, Meyer C. 2016. Posttraumatische Belastungsstörung bei Patienten und Angehörigen. Sepsis und MODS. 5. Aufl. Berlin: Springer-Verlag.
- Rosendahl J, Brunkhorst FM, Jaenichen D, Strauss B. 2013. Physical and mental health in patients and spouses after intensive care of severe sepsis: a dyadic perspective on long-term sequelae testing the Actor-Partner Interdependence Model. *Crit Care Med*, 41 (1):69-75.
- Rovatti KB, Teodoro M, de Castro EK. 2012. Memories and Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder in Intensive Care Units. *Psicologia-Reflexao E Critica*, 25 (3):499-505.
- Samuelson KA, Lundberg D, Fridlund B. 2007. Stressful memories and psychological distress in adult mechanically ventilated intensive care patients - a 2-month follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 51 (6):671-678.
- Saß, Hans-Ulrich Wittchen, Zaudig M. 1996. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. 4. Aufl. Göttingen: Hogrefe- Verlag.

- Schandl A, Bottai M, Hellgren E, Sundin O, Sackey P. 2012. Gender differences in psychological morbidity and treatment in intensive care survivors--a cohort study. *Crit Care*, 16 (3):R80.
- Scherag A, Hartog CS, Fleischmann C, Ouart D, Hoffmann F, König C, Kesselmeier M, Fiedler S, Philipp M, Braune A, Eichhorn C, Gampe C, Romeike H, Reinhart K, Mid-German Sepsis Cohort i. 2017. A patient cohort on long-term sequelae of sepsis survivors: study protocol of the Mid-German Sepsis Cohort. *BMJ Open*, 7 (8):e016827.
- Schmidt K, Worrack S, Von Korff M, Davydow D, Brunkhorst F, Ehlert U, Pausch C, Mehlhorn J, Schneider N, Scherag A, Freytag A, Reinhart K, Wensing M, Gensichen J, Group SS. 2016. Effect of a Primary Care Management Intervention on Mental Health-Related Quality of Life Among Survivors of Sepsis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315 (24):2703-2711.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315 (8):801-810.
- Stoll C, Kapfhammer HP, Rothenhausler HB, Haller M, Briegel J, Schmidt M, Krauseneck T, Durst K, Schelling G. 1999. Sensitivity and specificity of a screening test to document traumatic experiences and to diagnose post-traumatic stress disorder in ARDS patients after intensive care treatment. *Intensive Care Med*, 25 (7):697-704.
- Stoll C, Schelling G, Goetz AE, Kilger E, Bayer A, Kapfhammer HP, Rothenhausler HB, Kreuzer E, Reichart B, Peter K. 2000. Health-related quality of life and post-traumatic stress disorder in patients after cardiac surgery and intensive care treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 120 (3):505-512.
- Sukantarat K, Greer S, Brett S, Williamson R. 2007. Physical and psychological sequelae of critical illness. *Br J Health Psychol*, 12 (Pt 1):65-74.
- Twigg E, Humphris G, Jones C, Bramwell R, Griffiths RD. 2008. Use of a screening questionnaire for post-traumatic stress disorder (PTSD) on a sample of UK ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 52 (2):202-208.
- Tye S, Van Voorhees E, Hu C, Lineberry T. 2015. Preclinical perspectives on posttraumatic stress disorder criteria in DSM-5. *Harv Rev Psychiatry*, 23 (1):51-58.
- Ullman AJ, Aitken LM, Rattray J, Kenardy J, Le Brocq R, MacGillivray S, Hull AM. 2015. Intensive care diaries to promote recovery for patients and families after critical illness: A Cochrane Systematic Review. *Int J Nurs Stud*, 52 (7):1243-1253.
- Wade DM, Hankins M, Smyth DA, Rhone EE, Mythen MG, Howell DCJ, Weinman JA. 2014. Detecting acute distress and risk of future psychological morbidity in critically ill patients: validation of the intensive care psychological assessment tool. *Critical Care*, 18 (5).
- Wade DM, Mouncey PR, Richards-Belle A, Wulff J, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Emerson LM, Mason AJ, Aaronovitch D, Als N, Brewin CR, Harvey SE,

- Howell DCJ, Hudson N, Mythen MG, Smyth D, Weinman J, Welch J, Whitman C, Rowan KM, Investigators PT. 2019. Effect of a Nurse-Led Preventive Psychological Intervention on Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder Among Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321 (7):665-675.
- Weathers FW, Litz BT, Keane TM, Palmieri PA, Marx BP, & Schnurr, P.P. 2013a. The PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5) available from the National Center for PTSD at www.ptsd.va.gov.
- Weathers FW, Blake DD, Schnurr PP, Kaloupek DG, Marx BP, & Keane, T.M. 2013b. The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5) available from the National Center for PTSD at www.ptsd.va.gov.
- Weathers FW, Blake DD, Schnurr PP, Kaloupek DG, Marx BP, & Keane, T.M. . 2013c. The Life Events Checklist for DSM-5 (LEC-5) available from the National Center for PTSD at www.ptsd.va.gov.
- Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P, Brunkhorst FM. 2016. Sepsis und MODS. 5. Aufl. Berlin: Springer-Verlag.
- Wintermann GB, Rosendahl J, Weidner K, Strauss B, Petrowski K. 2017. Risk Factors of Delayed Onset Posttraumatic Stress Disorder in Chronically Critically Ill Patients. *J Nerv Ment Dis*, 205 (10):780-787.
- Wintermann GB, Rosendahl J, Weidner K, Strauss B, Petrowski K. 2018a. Predictors of Major Depressive Disorder following Intensive Care of Chronically Critically Ill Patients. *Crit Care Res Pract*, 2018:1586736.
- Wintermann GB, Rosendahl J, Weidner K, Strauss B, Hinz A, Petrowski K. 2018b. Self-reported fatigue following intensive care of chronically critically ill patients: a prospective cohort study. *J Intensive Care*, 6:27.
- Wintermann GB, Brunkhorst FM, Petrowski K, Strauss B, Oehmichen F, Pohl M, Rosendahl J. 2015. Stress disorders following prolonged critical illness in survivors of severe sepsis. *Crit Care Med*, 43 (6):1213-1222.
- Wittchen, H. Saß, M. Zaudig, Koehler K. 1991. Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen. 3. überarbeitete Aufl. Weinheim-Basel: Beltz-Verlag.

Anhang A

Anhang A1:

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau PD Dr. Jenny Rosendahl, Frau Romina Gawlytta, M. Sc., Herrn Prof. Dr. Andre Scherag, Frau Heike Romeike und Frau Dr. Carolin Fleischmann-Struzek,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe

und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift der Verfasserin

Anhang A2:

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau PD Dr. Jenny Rosendahl für die Betreuung der Arbeit bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie, insbesondere bei Frau Romina Gawlytta, für die Unterstützung bei meiner Arbeit.

Ohne die Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Andre Scherag, Frau Heike Romeike und Frau Dr. Carolin Fleischmann-Struzek von der Mitteldeutsche Sepsis Kohorte wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen, deshalb bedanke ich mich dafür.

Danken möchte ich auch allen anderen Personen, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Ort, Datum

Unterschrift

Anhang A3: Ethikvotum



Ethik-Kommission

Universitätsklinikum Jena · Ethik-Kommission · 07740 Jena

PD Dr. J. Rosendahl
Institut für Psychosoziale Medizin
und Psychotherapie
UKJ

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Ulrich Brandl
Geschäftsstelle: Dr. phil. Ulrike Skorsetz

Bachstraße 18
07743 Jena

Telefon 03641 93 37 70
Telefax 03641 93 37 71

E-Mail: ethikkommission@med.uni-jena.de

8. Februar 2017

Bearbeitungsnummer: 5063-02/17

Validierung eines Screening-Fragebogens zur Diagnostik der Post-traumatischen Belastungsstörung nach DSM-5 bei Patienten nach Sepsis

Sehr geehrte Frau Dr. Rosendahl,

hiermit bestätigen wir den Eingang und die Kenntnisnahme der Anzeige der o. g. Studie.

Wir sehen diesbezüglich keine ethischen Bedenken.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. U. Brandl
Vorsitzender der Ethik-Kommission
(i. A. Dr. U. Skorsetz)

Bachstraße 18 · 07743 Jena · Telefon 03641 93 00
Internet: www.uniklinikum-jena.de
Gerichtsstand Jena
USt-IdNr. DE 150545777
Bankverbindung: Sparkasse Jena · BLZ 830 530 30
Konto 221 IBAN: DE97 8305 3030 0000 0002 21
BIC: HELADEF1JEN

Universitätsklinikum Jena · Körperschaft des Öffentlichen Rechts
als Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Verwaltungsratsvorsitzender: Staatssekretär Markus Hoppe
Kaufmännischer Vorstand und Sprecherin des
Klinikumsvorstandes: Dr. Brunhilde Seidel-Kwem
Medizinischer Vorstand: PD Dr. Jens Maschmann
Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. Klaus Benndorf



Universitätsklinikum Jena · Ethik-Kommission · 07740 Jena

PD Dr. J. Rosendahl
Institut für Psychosoziale Medizin
und Psychotherapie
UKJ

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Ulrich Brandl
Geschäftsstelle: Dr. phil. Ulrike Skorsetz

Bachstraße 18
07743 Jena

Telefon 03641 93 37 70
Telefax 03641 93 37 71

E-Mail: ethikkommission@med.uni-jena.de

6. Juni 2017

Bearbeitungsnummer: 5063-02/17

Validierung eines Screening-Fragebogens zur Diagnostik der Post-traumatischen Belastungsstörung nach DSM-5 bei Patienten nach Sepsis

Sehr geehrte Frau Dr. Rosendahl,

hiermit bestätigen wir den Eingang und die Kenntnisnahme der Anzeige, dass weitere 50 Patienten in die o. g. Studie eingeschlossen werden sollen.

Wir sehen diesbezüglich keine ethischen Bedenken.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. U. Brandl
Vorsitzender der Ethik-Kommission
(i. A. Dr. U. Skorsetz)



Anhang B: Unterlagen zum Interview

Anhang B1:

PatientInneninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie

Validierung eines Screening- Fragebogens zur Diagnostik der Post- traumatischen Belastungsstörung nach DSM-5 bei Patienten nach Sepsis

Sehr geehrte Frau/ sehr geehrter Herr!

Ihre Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Ziel dieser Studie ist es, einen Fragebogen zur Früherkennung der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) zu überprüfen. Dafür führen wir mit Ihnen ein standardisiertes klinisches Interview durch.

Ihre Teilnahme wird voraussichtlich eineinhalb Stunden dauern.

Sollen wir bei Ihnen Hinweise auf das Vorliegen einer PTBS finden, werden wir mit Ihnen über Möglichkeiten der Behandlung sprechen.

Ihre Daten werden nur im Rahmen dieser Studie verwendet.

Haben Sie noch Fragen?

Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:
.....

Geb.Datum: Code:
.....

Der/Die Patient/in wurde telefonisch aufgeklärt ☐

Der/Die Patient/in ist einverstanden ☐ ja ☐ nein

.....
(Datum)

.....
(Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes/ Studienmitarbeiter)

Anhang B2:

Post-traumatic Stress Scale (PTSS-14)

Im Folgenden nenne ich Ihnen eine Reihe von Problemen, die bei Personen vorkommen können, die ein schwer belastendes Erlebnis durchgemacht haben. Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr Sie zurzeit unter diesen Problemen leiden.

| Litten Sie in den letzten Tagen an | nie | | | | | | | immer | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Schlafstörungen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Alpträume über die Ereignisse | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. gedrückter Stimmung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Schreckhaftigkeit, d.h. erschrecken Sie leicht, wenn Sie plötzlich Geräusche hören oder plötzliche Bewegungen wahrnehmen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. dem Bedürfnis, sich von anderen zurückzuziehen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Gereiztheit, d.h. werden Sie schnell gereizt oder ärgern sich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Stimmungsschwankungen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. einem schlechten Gewissen, d.h. machen Sie sich Selbstvorwürfe, haben Schuldgefühle | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Angst vor Orten oder Situationen, die Sie an das Krankenhaus erinnern | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. körperliche Anspannung (Muskelverspannungen) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. erschütternde, ungewollte Gedanken oder Vorstellungen von Ihrer Zeit im Krankenhaus | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. einem Gefühl der Gleichgültigkeit und Abgestumpftheit (z.B. die Unfähigkeit zu weinen oder Zuneigung zu entwickeln) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. der Vermeidung von Plätzen, Personen oder Situationen, die Sie an das Krankenhaus erinnern | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. dem Gefühl, als wenn Ihre Pläne oder Träume für die Zukunft nicht wahr werden würden | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Quelle: Radtke et al. 2010

Anhang B3:

PCL-5

| <i>Im letzten Monat, wie sehr waren Sie belastet durch:</i> | <i>überhaupt nicht</i> | <i>ein wenig</i> | <i>ziemlich</i> | <i>stark</i> | <i>sehr stark</i> |
|--|------------------------|------------------|-----------------|--------------|-------------------|
| 1. Wiederholte, beunruhigende und ungewollte Erinnerungen an das belastende Erlebnis? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Wiederholte, beunruhigende Träume von dem belastenden Erlebnis? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Sich plötzlich fühlen oder sich verhalten, als ob das belastende Erlebnis tatsächlich wieder stattfinden würde (als ob Sie tatsächlich wieder dort wären und es wieder erleben würden)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Sich emotional sehr belastet fühlen, wenn Sie etwas an das Erlebnis erinnern? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Starke körperliche Reaktionen haben, wenn Sie etwas an das belastende Erlebnis erinnert hat (z.B. Herzklopfen, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwitzen) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Vermeidung von Erinnerungen, Gedanken oder Gefühlen in Bezug auf das belastende Erlebnis? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Vermeidung äußerer Auslöser für Erinnerungen an das belastende Erlebnis (z.B. Personen, Plätze, Gespräche, Aktivitäten, Gegenstände oder Situationen)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Schwierigkeiten, sich an wichtige Teile des belastenden Erlebnisses zu erinnern? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Starke negative Überzeugungen über sich selbst, andere Menschen oder die Welt haben (z.B. Gedanken haben wie: Ich bin schlecht, mit mir stimmt ernsthaft etwas nicht, man kann niemandem vertrauen, die Welt ist absolut gefährlich)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Sich selbst oder jemand anderem Vorwürfe machen in Bezug auf das belastende Erlebnis oder was danach passiert ist? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Starke negative Gefühle haben, wie zum Beispiel Angst, Schrecken, Ärger, Schuld oder Scham? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Verlust von Interesse an Aktivitäten, die Ihnen früher Spaß gemacht haben? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Sich von anderen Menschen entfernt oder wie abgeschnitten fühlen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Schwierigkeiten, positive Gefühle zu erleben (z.B. keine Freude empfinden können oder keine liebevollen Gefühle haben können gegenüber Menschen, die Ihnen nahestehen)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Reizbares Verhalten, Wutausbrüche oder aggressives Verhalten? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Zu viele Risiken eingehen oder Dinge tun, die Ihnen Schaden zufügen könnten? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. In erhöhter Alarmbereitschaft, wachsam oder auf der Hut sein? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Sich nervös oder schreckhaft fühlen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Konzentrationsschwierigkeiten haben? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Quelle: PCL-5 (10/3/2013) Weathers, Litz, Keane, Palmieri, Marx, & Schnurr -- National Center for PTSD; deutsche Übersetzung (21/01/2014): Ehring, Knaevelsrud, Krüger, Schäfer

Anhang B4:

LEC-5

Bitte achten Sie darauf, Ihr gesamtes Leben zu berücksichtigen (Kindheit/Jugend und Erwachsenenalter), wenn Sie die Liste der Ereignisse durchgehen.

| Ereignis | <i>mir persönlich zugestoßen</i> | <i>Zeuge davon gewesen</i> | <i>davon erfahren</i> | <i>im Rahmen meines Berufs</i> | <i>unsicher</i> |
|--|---|---|----------------------------------|---|------------------------|
| 1. Naturkatastrophe (z.B. Überschwemmung, Orkan, Tornado, Erdbeben) | | | | | |
| 2. Feuer oder Explosion | | | | | |
| 3. Verkehrsunfall (z.B. Autounfall, Schiffsunglück, Zugunglück, Flugzeugabsturz) | | | | | |
| 4. Schwerer Unfall bei der Arbeit, zuhause oder während einer Freizeitaktivität | | | | | |
| 5. Einem Schadstoff ausgesetzt sein (z.B. gefährliche Chemikalien, Strahlung) | | | | | |
| 6. Gewalttätiger Angriff (z.B. überfallen, geschlagen, getreten oder zusammengeschlagen werden) | | | | | |
| 7. Angriff mit einer Waffe (z.B. verletzt oder bedroht werden mit einer Schusswaffe, einem Messer oder einer Bombe) | | | | | |
| 8. Sexueller Übergriff (Vergewaltigung, versuchte Vergewaltigung, zu irgendeiner Art von sexueller Handlung durch Gewalt oder Androhung von Gewalt gezwungen werden) | | | | | |
| 9. Andere unerwünschte oder unangenehme sexuelle Erfahrung | | | | | |
| 10. Kampfhandlungen oder Aufenthalt in einem Kriegsgebiet (beim Militär oder als Zivilist) | | | | | |
| 11. Gefangenschaft (z.B. gekidnappt, entführt, als Geisel genommen werden, Kriegsgefangener) | | | | | |
| 12. Lebensbedrohliche Erkrankung oder Verletzung | | | | | |
| 13. Schweres menschliches Leid | | | | | |
| 14. Plötzlicher gewalttätiger Tod (z.B. Mord, Suizid) | | | | | |
| 15. Plötzlicher Unfalltod | | | | | |
| 16. Schwere Verletzung, Schaden oder Tod, die/den Sie jemand anderem zugefügt haben | | | | | |
| 17. Irgendein anderes sehr belastendes Ereignis oder Erlebnis | | | | | |

Quelle: LEC-5 (10/11/2013) Weathers, Blake, Schnurr, Kaloupek, Marx, & Keane -- National Center for PTSD; deutsche Übersetzung (21/01/2014): Ehring, Knaevelsrud, Krüger, Schäfer

Anhang B5:

Zusammenfassung CAPS-5

Name: _____ Pat.-Nr. _____ Interviewer(in): _____ Datum: _____

A. Traumatisches Ereignis:

Indexsituation:

Einschätzungen bezüglich aller Traumata

| B. Wiedererlebens-Symptome | Bewertung der Symptomschwere |
|--|------------------------------|
| 1. unerwünschte, unangenehme Erinnerungen | |
| 2. unangenehme Träume | |
| 3. Dissoziative Reaktionen | |
| 4. Psychische Belastung bei Konfrontation | |
| 5. Körperliche Reaktionen bei Konfrontation | |
| B Subtotal | |
| Anzahl Symptome Kriterium B (1 erforderlich) | |

| C. Vermeidungs-Symptome | Bewertung der Symptomschwere |
|---|------------------------------|
| 6. Vermeiden von Gedanken und Gefühlen | |
| 7. Vermeiden von Situationen, Orten, Menschen | |
| C Subtotal | |
| Anzahl Symptome Kriterium C (1 erforderlich) | |

| D. Veränderung von Kognitionen und Stimmung | Bewertung der Symptomschwere |
|---|------------------------------|
| 8. Kann wichtigen Aspekt des Traumas nicht erinnern | |
| 9. Negative Überzeugungen | |
| 10. anhaltende verzerrte Schuldzuschreibung | |
| 11. anhaltender negativer Gefühlszustand | |
| 12. Vermindertes Interesse an Aktivitäten | |
| 13. Distanziertheit/ Entfremdung | |
| 14. Eingeschränkte Bandbreite des Affekts | |
| D Subtotal | |
| Anzahl der Symptome Kriterium D (2 erforderlich) | |

| E. Symptome erhöhten Arousal | Bewertung der Symptomschwere |
|---|------------------------------|
| 15. Reizbarkeit oder Wutausbrüche | |
| 16. Rücksichtsloses oder selbstdestruktives Verhalten | |
| 17. Hypervigilanz | |
| 18. Übertriebene Schreckreaktion | |
| 19. Konzentrationsstörungen | |

| | |
|--|--|
| 20. Schlafstörungen | |
| E Subtotal | |
| Anzahl Symptome Kriterium E (2 erforderlich) | |

| | |
|--|------------------------------|
| Totale Frequenz, Intensität und Schweregrad (F+I) | Bewertung der Symptomschwere |
| Summe der Subtotale (B+C+D+E) | |

| | | |
|--|------|----|
| F. Zeitkriterium | | |
| 21. Mit verzögertem Beginn | Nein | Ja |
| 22. Dauer der Störung mindestens 1 Monat | Nein | Ja |

| | | |
|--|------------|----|
| G. Klinisch bedeutsames Leiden oder Funktionsbeeinträchtigungen | Intensität | |
| 23. Subjektives Leiden | | |
| 24. Soziale Beeinträchtigung | | |
| 25. Berufliche Beeinträchtigung | | |
| Mindestens einmal >=2? | Nein | Ja |

| | | |
|---|---------|-----------|
| PTBS Diagnose | Aktuell | |
| PTBS vorhanden – alle Kriterien (A-G) erfüllt? | Nein | Ja |
| Akut (< 3 Monate) oder chronisch (>= 3 Monate)? | Akut | Chronisch |

| | |
|--|-------|
| Globale Einschätzungen | Score |
| 26. Globale Validität | |
| 27. Globaler Schweregrad | |
| 28. Globale Besserung (ggf. weglassen) | |

| | |
|---|------------------------------|
| I. Depersonalisation und Derealisation | Bewertung der Symptomschwere |
| 29. Depersonalisationserleben | |
| 30. Derealisationserleben | |
| I Subtotal | |

Quelle: Weathers et al. 2013a, deutsche Übersetzung von Cwik und Woud 2015

Anhang B6:

Ein Item im CAPS-5

| | |
|---|--|
| <p>Hatten Sie im letzten Monat <u>unerwünschte Erinnerungen</u> an [Ereignis], während Sie wach waren, Träume also nicht eingerechnet? [Bewertung 0 = nicht vorhanden, wenn nur während Träumen]</p> <p>Wie passiert es, dass Sie sich an [Ereignis] zu erinnern beginnen?</p> <p>[Wenn unklar:] (Sind das <u>unerwünschte Erinnerungen</u>, oder denken Sie <u>absichtlich</u> an [Ereignis]?) [Bewertung 0 = nicht vorhanden, wenn nicht als ungewollt und intrusiv empfunden]</p> <p>Wie sehr stören Sie diese Erinnerungen?</p> <p>Können Sie sie wegschieben und an etwas anderes denken?</p> <p><u>Umkreisen:</u> Leid = <i>Minimal</i> <i>Klar vorhanden</i> <i>Ausgeprägt</i> <i>Extrem</i></p> <p>Wie oft hatten Sie diese Erinnerungen im letzten Monat? <i>Anzahl</i> _____</p> | <p>0 Nicht vorhanden</p> <p>1 Leicht / unterschwellig</p> <p>2 Mässig / überschwellig</p> <p>3 Schwer / deutlich erhöht</p> <p>4 Extrem / ausser Gefecht setzend</p> |
| <p>Schlüssel-Bewertungsdimensionen = Frequenz / Intensität des Leids Mässig = mindestens 2x/Monat / klar vorhandenes Leid, Schwierigkeiten, die Erinnerungen abzuweisen Schwer = mindestens 2x/Woche / ausgeprägtes Leid, beträchtliche Schwierigkeiten, die Erinnerungen abzuweisen</p> | |

Quelle: Weathers et al. 2013a, deutsche Übersetzung von Cwik und Woud 2015

Anhang C: Zusätzliche Materialien

Anhang C1:

SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Vincent et al., Intens. Care Med. 22: 707-710 (1996)

Der SOFA Score ist ein von Experten der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) festgelegter Konsens zur objektiven Beschreibung der Organ(-dys)funktion - nicht nur bei Sepsis.

Grundlage der täglichen Erhebung (24-Stunden-Zeiträume) sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem.

| Organ | Parameter | | Punkte | | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------|--------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Lunge | PaO ₂ / FiO ₂ | mmHg | < 400 | < 300 | < 200 mit Beatmung | < 100 mit Beatmung |
| Niere | Kreatinin oder Ausfuhrmenge | mg/dL ml/Tag | 1,2-1,9 - | 2,0-3,4 - | 3,5-4,9 <500 | ³ 5,0 <200 |
| Leber | Bilirubin | mg/dL | 1,2-1,9 | 2,0-5,9 | 6,0-11,9 | ³ 12,0 |
| Herz / Kreislauf | Blutdruck und Katecholamine | mmHg | MAP < 70 | Katechol. niedrig * | Katechol. mittel * | Katechol. hoch * |
| Blut | Thrombozyten | 1000/mm ³ | < 150 | < 100 | < 50 | < 20 |
| ZNS | Glasgow Coma Scale | | 14-13 | 12-10 | 9-6 | < 6 |

* Katecholamindosis
niedrig = Dopamin ≤5 oder Dobutamin (jede Dosis) für mind. 1 Stunde
mittel = Dopamin > 5 oder Adrenalin / Noradrenalin ≤0,1 µg/kg*min
hoch = Dopamin > 15 oder Adrenalin / Noradrenalin >0,1 µg/kg*min

Quelle: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin,
(<https://www.divi.de/empfehlungen/publikationen/intensivmedizin/439-sofa-sepsis-related-organ-failure-assessment/file>)

Anhang C2:

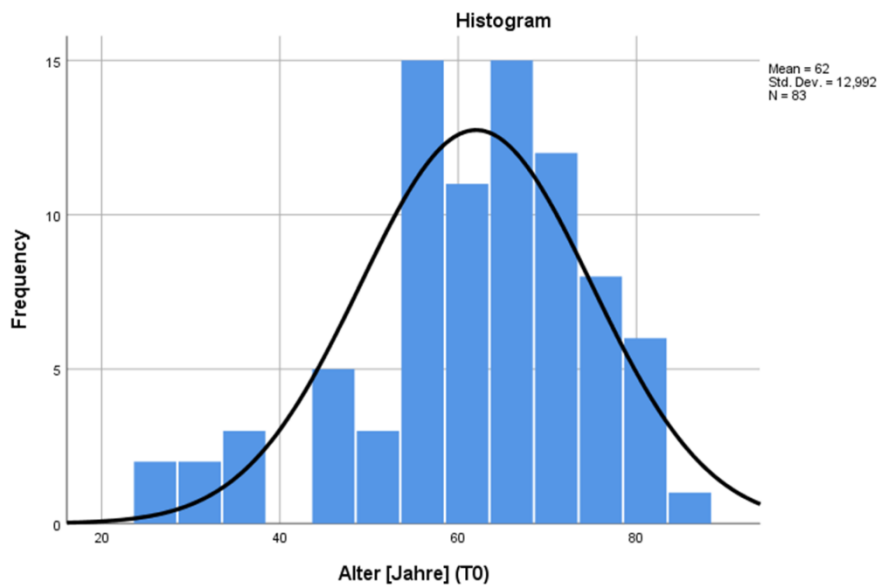


Abbildung 5: Altersverteilung in dieser Zusatzstudie

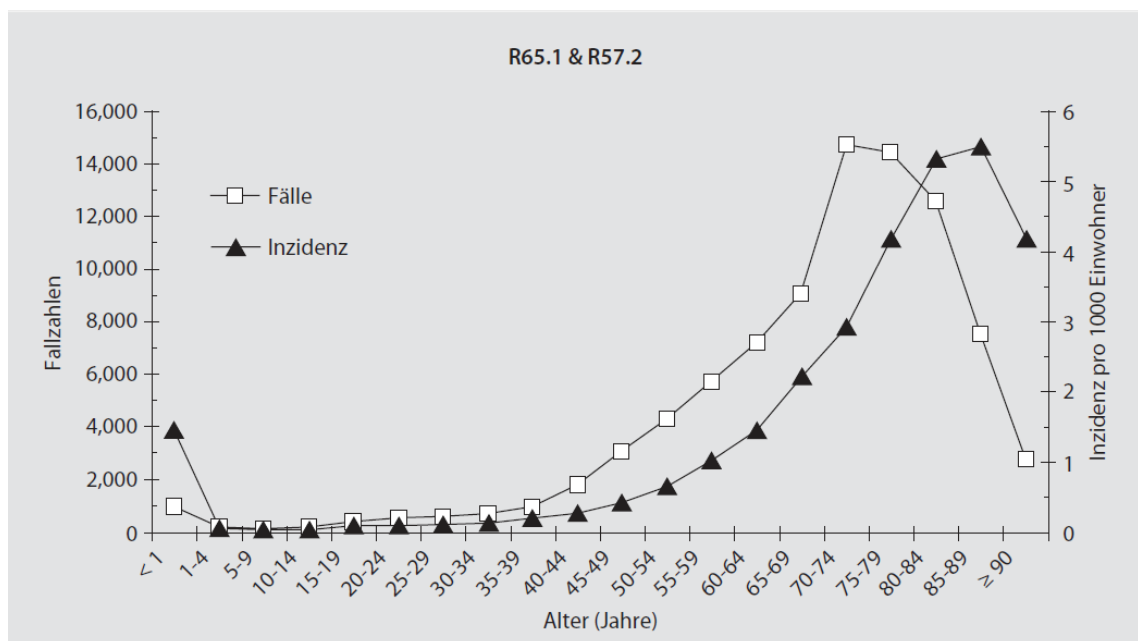


Abbildung 6: Inzidenz von schwerer Sepsis (R65.1) und septischem Schock (R57.2) in Abhängigkeit vom Lebensalter. Quelle: Werdan et al. 2016